

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N° 426

**LES METASTASES
DES CANCERS THYROIDIENS
ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE
(A propos de 47 observations)**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 26 Octobre 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Danielle NAVARRO

Interne des Hôpitaux de Lyon

née le 16 Juillet 1947

à ROUGEMONT (Doubs)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553602_0018

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N° 426

**LES METASTASES
DES CANCERS THYROIDIENS
ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE
(A propos de 47 observations)**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 26 Octobre 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Danielle NAVARRO

Interne des Hôpitaux de Lyon

née le 16 Juillet 1947

à ROUGEMONT (Doubs)

UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY
DEPARTMENT OF
HISTORICAL SCIENCES
PO BOX 1700
3300 AA LEIDEN

LES METASTASES
DES CANCERS THYROIDIENS
ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE
(A propos de 47 observations)



THESE

par
le Docteur en Médecine
J. J. VAN DER WOUDE
et présentée par
le Docteur en Médecine
J. J. VAN DER WOUDE

PAR
LE Docteur en Médecine
J. J. VAN DER WOUDE
à Rotterdam, le 10 Mars 1904

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
=====

Président de l'Université : Mr le Pr D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Mr le Pr E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Mr P. PONCET, Maître Assistant
Troisième Vice-Président : Mr H. BONNET, Etudiant.

Secrétaire Général : Mr J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Mr le Pr B. SALLE
ALEXIS-CARREL - Directeur : Mr le Pr C. GIROD
SUD-OUEST - Directeur : Mr le Pr J.M. ROBERT
LYON-NORD - Directeur : Mr le Pr J.P. GARIN.

Biologie Humaine : Mr le Pr J.C. CZYBA
Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, maître de Conférences agrégé
Sciences Pharmaceutiques : Mr le Pr L. ODDOUX
Sciences Odontologiques : Mr le Dr R. VINCENT
Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.
Mathématiques : Mr le Pr H. BUCHWALTER
Physique : Mr le Pr R. UZAN
Chimie et Biochimie : Mr le Pr J. HUET
Sciences de la Nature : Mr le Pr J. BRUN
Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences agrégé
Observatoire de LYON : Mr le Pr J.H. BIGAY
Physique Nucléaire : Mr le Pr A. SARAZIN
Mécanique : Mr le Pr J. MATHIEU
I.U.T. n° 1 : Mr le Pr B. POUYET
I.U.T. n° 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

A PHILIPPE

A MES PARENTS

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur Le Professeur GUNTINET

Il ne nous a jamais ménagé depuis le début de nos études médicales sa confiance, ses conseils et ses encouragements. Son enseignement clinique et son esprit dynamique ont influencé notre orientation.

Il nous a confié ses observations pour ce travail; nous espérons que celui-ci portera la marque de ses exigences de rigueur.

Nous l'assurons de notre respectueuse reconnaissance et de notre admiration.

A NON JIGES

Monsieur le Professeur PLAUCHU

Deux semestres d'internat passés dans son service nous ont permis d'apprécier "un lyrisme gourmet et même noble celui qui magnifie les faiblesses, les laideurs humaines et qui voit tout plus grand que nature, surtout la nature malade et nocive".

Qu'il soit assuré de notre attachement respectueux.

Monsieur le Professeur MORNEX

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger ce travail, par cela même il nous a donné une nouvelle manifestation de sa bienveillance.

Monsieur le Professeur TOURNIAIRE

Il nous a toujours reçu avec beaucoup de compréhension. Sa disponibilité en toutes circonstances, son efficacité ont été pour nous une aide précieuse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements.

INTRODUCTION

La remarquable tendance à l'envahissement veineux du cancer thyroïdien est une notion qui date de VELPEAU (1839) et de CRUVEILHIER (1849). Depuis près d'un siècle les métastases lointaines du cancer thyroïdien ont attiré l'attention par:

LEUR FREQUENCE SOUVENT MECONNUE:

Dès 1885 les comptes rendus nécropsiques de BARD et de PONCET, en France, de Van STRAATEN et de HINTERSTOISSER, en Allemagne, mettent en évidence que le cancer thyroïdien est l'un de ceux qui a le plus tendance à la généralisation.

De nombreuses observations de métastases sont publiées depuis 1870, et il serait fastidieux, sous prétexte de tracer un historique complet de faire la liste de tous les travaux parus en France et à l'étranger, nous rappellerons brièvement les noms des pionniers:

- en Allemagne: EBERTH (1872), EPPINGER (1875), KAUFMANN (1878), CRAMER (1887) FEIRER (1891). On retrouve dans le grand traité de Pathologie Chirurgicale de PITHA et BILLROTH, paru en 1880, deux intéressantes figures d'un porteur de goitre cancéreux avec métastases claviculaire et scapulaire.
- En Suisse: BIRCHER (1883), JAEGER (1897), LANGHANS (1907).
- En Italie: FABRIS (1900), SERAFINI (1902), ALESSANDRINI (1905), PORCILE (1909) FERRERO et SACERDOTE (1925), BIANCHI (1936).

- En Grande-Bretagne: MORRIS (1880), TURNER (1884), HOLLIS (1903),
- Aux États-Unis: WEBSTER (1885), LENHARDT (1910) MARINE et JOHNSON (1913) MAYO (1918).
- En France: BARD (1885) attire l'attention sur les formes médicales du cancer thyroïdien latent, qui prennent le masque d'une affection chronique pleuro-pulmonaire, hépatique ou rénale, du fait de la prépondérance des métastases. Elles furent successivement étudiées dans les thèses de BERTRAND (1895) et de GRUIE (1899).
- MARTINDURR (1893), JABOULAY (1903) puis DELANNOY et DHALLUIN (1921) décrivent les fractures spontanées dues à des métastases osseuses.
- MAYOR dès 1881 décrit les rares métastases cérébrales, PIC (1888) les métastases musculaires.

LEUR ORIGINALITE CLINIQUE:

Des métastases pulmonaires et osseuses peuvent émaner d'une lésion thyroïdienne d'apparence bénigne: cette constatation conduit CONHEIM en 1875 à créer le terme d'adénome bénin métastatique; notion équivoque dont BERARD et LINET (1921) font une critique détaillée, en montrant que la plupart des observations étayant ce syndrome, sont incomplètes, inexactes et qu'elles manquent du contrôle histologique indispensable pour affirmer la bénignité d'une tumeur; malgré cela, la confusion persiste, CUNEO en 1938 l'évoque encore; il est remarquable de constater que lorsque des chirurgiens apportent des observations, tels FERRERO et SACERDOTE (1935)

PETERS en 1936, BIANCHI en 1936, BUTTERS en 1938 on trouve d'excellents examens histologiques de la métastase; mais la bénignité de tumeur primitive est affirmée par la seule clinique.

Les problèmes posés par le goitre bénin métastatique sont revus en 1948 par DARGENT et CUINET, et le démembrement de ce syndrome est enfin réalisé.

La célèbre observation de Von EISELSBERG en 1894, révèle qu'une métastase osseuse d'un cancer thyroïdien peut assurer une fonction endocrine en l'absence de glande, cette notion de métastase fonctionnelle permettra dès 1946 l'utilisation thérapeutique de l'iode radioactif.

Enfin les délais parfois très longs entre le traitement du cancer primitif et l'apparition de la tumeur métastatique dans l'évolution au long cours des cancers thyroïdiens, confèrent un autre caractère original aux métastases; le record semble échoir à FRIEDLANDER et GREENFELD (1942) qui décrivent une métastase pulmonaire se manifestant 40 ans après l'ablation d'une tumeur thyroïdienne.

LEUR EVOLUTION ET LEUR PRONOSTIC DECONCERTANT:

Il faut reconnaître que le cancer thyroïdien a le privilège de pouvoir donner des métastases qui n'ont pas un caractère aussi péjoratif que celles que donnent les autres tumeurs malignes.

Leur évolution est parfois très lente, et surtout elles peuvent être accessibles à un traitement utilisant l'irradiation métabolique et la chirurgie permettant d'espérer des survies appréciables.

La première observation de métastase de cancer thyroïdien traitée par l'iode 131 date de 1946: elle est due à SEIDLIN, MARINELLI et OSHRY (146).

L'exérèse chirurgicale de métastases osseuses a été tentée dès 1925 par DREESMANN et par FERRERO et SACERDOTE - comme le note DEPLANTE dans sa thèse en 1940 (60).

Nous avons pu réunir 47 observations de cancer avec métastases hématogènes, suivis et traités à la clinique endocrinologique de l'Hôpital de l'Antiquaille de 1963 à 1975 inclus.

Ces observations comprennent 36 malades de première main, et 11 malades de seconde main, qui avaient déjà subi une intervention avant leur admission. Il nous a semblé intéressant de faire une synthèse de données concernant un stade évolutif bien précis du cancer thyroïdien, et de confronter les constatations que nous apporte l'analyse de ces observations avec les différents résultats parus, souvent noyés dans l'énorme littérature concernant le cancer thyroïdien en général; il est en effet rare que les localisations métastatiques fassent l'objet de considérations particulières.

ETUDE ETIOLOGIQUE

A/ FREQUENCE

des métastases hématoïgènes par rapport au cancer thyroïdien.

Selon les auteurs elle varie de:

- 15% pour PEMBERTON (1961)
- 42,9% pour DESAIVE et CLOSON 1951 (61)
- 28,8% pour CANAVESE 1963 (26)
- 18% pour GIERIN 1965 (81)
- 26,8% pour BUCALOSI 1966 (23)
- 45% pour DARGENT 1970 (53)
- 13,3% pour GREENING 1970 (80)
- 20% pour RUSSELL 1975 (141).

Nos observations personnelles ont été sélectionnées à partir de 390 dossiers de cancers thyroïdien recueillis de 1963 à 1975 inclus; ce qui représente une fréquence de 12%.

B/ DES ANTECEDENTS

personnels de goître connu depuis 10 ans sont certains chez 22 de nos malades: soit 47%.

	homme	femme
goitre connu depuis :		
10 ANS		2
12 ANS		2
20 ANS	1	7
30 ANS		1
PLUS DE 10 ANS mais	1	8
date imprécise		

La notion d'irradiation cervicale antérieure n'a été retrouvée chez aucun de nos malades.

CI AGE

Pour LAVAL (108), BREHANT et BERNADAC (18), LAMY et HARTMANN (106), Le maximum de fréquence des cancers avec métastases se situe entre 60 et 70 ans.

DARGENT (53) observe deux pics différents: 61 à 70 ans pour les métastases primitives contemporaines du cancer thyroïdien, 51 à 60 ans pour les métastases secondaires au cancer thyroïdien traité.

La répartition de nos observations par tranches de 10 ans d'âge permet de constater que toutes sont intéressées: nos limites extrêmes sont 20 et 81 ans.

	nombre de cas.
de 20 à 29 ans	3
de 30 à 39 ans	1
de 40 à 49 ans	9
de 50 à 59 ans	10
de 60 à 69 ans	17
de 70 à 79 ans	5
de 80 à 89 ans	2
	.

DU SEXE

Comme dans toute la pathologie thyroïdienne il existe une prédominance féminine; mais celle-ci est nettement plus faible en ce qui concerne le cancer thyroïdien, et ce d'autant plus qu'il s'accompagne de métastases.

Pour DARGENT (53) et BREHANT (18) le sex ratio F/H voisin de 2 pour le cancer thyroïdien métastatique est légèrement inférieur à celui du cancer thyroïdien en général, qui est de 3 ou 4.

Nos observations se répartissent en:

- 36 Femmes
- 11 Hommes

soit un rapport F/H de 3.

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

LES METASTASES

La diffusion métastatique est un des éléments essentiels de l'évolution des tumeurs malignes; elle doit être distinguée de l'invasion directe de proche en proche autour de la tumeur primitive.

Des deux types de dissémination, la voie lymphatique correspond au mode le plus fréquent: 57% pour DESAIVE (61)

55% pour DARGENT (52)

60% pour BREHANT (18)

50% pour RUSSELL (141), mais la dissémination hémotogène par migration directe, ou par l'intermédiaire de la voie lymphatique (51-11), n'est pas négligeable.

BERARD et DUNET (11) disaient: " Le cancer thyroïdien est l'un de ceux qui ont le plus tendance à la généralisation".

Les organes de prédilection des métastases d'origine thyroïdienne sont les poumons et le squelette, mais tous les tissus peuvent être atteints.

Par ordre décroissant de fréquence DESAIVE (61) cite les localisations pulmonaires, osseuses, hépatiques et rénales.

Pour BREHANT (18), BUGALOSI (23) et DARGENT (52) les métastases osseuses viennent au premier rang.

TABLEAU I

AUTEURS	LOCALISATIONS (nombre de cas)				
	pulmonaires	osseuses	cérébrales	hépatiques	rénales
DESAIVE 1951	29	26		5	1
54 CAS (61)					
CANAVESE 1963	30	13	6	1	
38 CAS (26)					
BREHANT 1965	19	28			
44 CAS (18)					
BUICALOSSO 1966	52	56	5	5	4
85 CAS (23)					
DARGENT 1970	33	64	1	1	
923 CAS (52)					

TABLEAU II

répartition topographique de nos 47 observations.

	NOMBRE TOTAL DE CAS	FEMMES	HOMMES
Poumon.	19	16	3
Os	14	11	3
Os + Poumon	8	6	2
Os + Poumon + foie	3	1	2
Os + Poumon + Choroïde	1	1	
Poumon + Foie + Choroïde	1	1	
Foie + Ganglions abdominaux	1		1

Les fréquences respectives rencontrées chez ces différents auteurs sont résumées dans le tableau 1.

Parmi nos 47 observations nous avons pu observer: (tableau 2)

- 19 fois des métastases pulmonaires isolées,
- 14 fois des métastases osseuses uniques ou multiples,
- 8 fois l'association de métastases pulmonaires et osseuses, considérée comme extrêmement rare par TUBIANA et VALLEE (163) et, évaluée par DARGENT (52) à 3%.
- 5 fois des métastases hépatiques qui dans quatre cas étaient associées à d'autres localisations osseuses et pulmonaires.

AV ASPECT MACROSCOPIQUE des métastases:

La taille des métastases est variable: à une petite tumeur peuvent correspondre des métastases volumineuses et inversement. Au début la métastase est peu envahissante, et bien séparée du tissu normal: on pourrait l'énucléer, puis elle devient infiltrante, et le tissu voisin peut même être le siège de réactions inflammatoires.

1) Les métastases pulmonaires.

Les noyaux métastatiques peuvent être uniques, mais ils sont presque toujours multiples et bilatéraux: 90% des cas d'après BERARD et DUNET (11).

Ils réalisent des nodules blanchâtres, arrondis, disséminés dans toute l'épaisseur du parenchyme pulmonaire mais affectant souvent une localisation superficielle sous pleurale.

Ils sont fréquemment entourés d'une mince couche de sclérose qui leur forme comme une capsule de consistance molle, et souvent réunis par des trainées de lymphangite cancéreuse qui soulèvent la séreuse.

Le volume des noyaux métastatiques est variable depuis celui d'une granulation tuberculeuse à celui d'un haricot (11).

La plèvre est très souvent atteinte, soit simplement épaissie, soit infiltrée par des placards néoplasiques, soit criblée de petits nodules cancéreux, d'aspect miliaire, sur ses deux feuillets. Elle contient un liquide séreux, ou hémorragique où l'on trouve des débris cellulaires néoplasiques.

2) Les métastases osseuses.

Quelle que soit leur localisation, les métastases débutent dans la portion spongieuse richement vascularisée. A titre exceptionnel signalons que BERARD et DUNET (11) avaient relevé quelques observations dans lesquelles la lésion osseuse était consécutive à un envahissement des parties molles voisines.

Le noyau métastatique, après un stade d'évolution centrale, médullaire repousse l'os compact qui prend un aspect boursoufflé. A la coupe le foyer néoplasique peut être blanchâtre et homogène, mais plus souvent hémorragique, la cavité médullaire est envahie par une bouillie compacte et rougeâtre; la tumeur peut atteindre des dimensions considérables et selon sa localisation se traduire par une tumeur palpable ou une fracture spontanée, lorsque l'os compact a été totalement envahi.

Il existe des formes tumorales pulsatiles pseudo-anévrysmales localisées avec prédilection au niveau du sternum ou du crâne d'après DARGENT (47) et BREHANT (18). Les métastases sternales pulsatiles, du fait de leur siège et de leur battement synchrone du pouls, peuvent simuler un anévrysme de la crosse aortique (172).

3) Les métastases hépatiques:

peuvent se présenter:

soit sous une forme unique, massive, simulant un cancer primitif du foie;
soit sous une forme miliaire, par dissémination homogène de petites taches blanchâtres à peine saillante, en taches de bougie;

soit sous une forme nodulaire, la plus classique, donnant l'aspect du volumineux foie marronné. La surface du foie est alors déformée par de nombreuses bosselures de la grosseur d'un pois à celle d'un oeuf, dont le centre est souvent déprimé, ombiliqué. La coupe révèle parfois l'existence de foyers nécrotiques.

4) Les autres métastases.

- Les métastases cérébrales sont rares: constituées généralement par un noyau arrondi, situé en pleine substance grise ou blanche, atteignant rarement un volume important.

- Les métastases rénales se présentent sous l'aspect de noyaux multiples localisés surtout à la région corticale, n'adhérant pas en général à la capsule. Ils peuvent arriver à détruire la plus grande partie du parenchyme rénal.

- Les métastases cardiaques sont exceptionnelles, ainsi que les métastases

cutanées et musculaires qui ont fait l'objet d'une étude détaillée par BERARD et DUNET (11).

B/ ASPECT HISTOLOGIQUE des métastases:

Les types histologiques les plus variés ont été signalés: ... formations nettement carcinomateuses, groupements papillaires, travées, micro ou macrofollicules plus ou moins normaux.

Tout différents que soient ces aspects, ils s'associent parfois sur la même coupe. La structure de la métastase peut être identique à celle de la tumeur primitive, mais il est bien classique de trouver des métastases plus différenciées que la tumeur primitive (53-95).

Le tissu thyroïdien hébergé dans l'os ou dans le poumon peut donc se comporter histologiquement comme s'il s'agissait d'une glande en situation normale; il est alors peu surprenant de lui voir assumer un rôle dans l'élaboration d'hormone thyroïdienne (42) on connaît la classique observation de Von EISEBERG où le myxoedème post-opératoire cède à l'apparition d'une métastase sternale.

Dans six cas nous avons pu confronter la coupe de la lésion thyroïdienne et celle de la métastase (biopsie ou pièce opératoire):

- deux fois il y avait concordance complète entre les lésions thyroïdienne et métastatiques (deux formes vésiculaires).
- quatre fois il y avait des métastases plus orthoplasiques que la tumeur thyroïdienne.

Etant donné que la répartition histopathologique de nos observations a été faite en tenant compte de la lésion thyroïdienne ou d'une récurrence cervicale, il est indispensable de faire:

L'ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CANCERS THYROIDIENS.

A/ CLASSIFICATION:

Les classifications histopathologiques des tumeurs malignes du corps thyroïde sont nombreuses; les critères choisis par les auteurs changent selon les époques et les régions (24).

Nous ne rappellerons que brièvement les essais de classification de:

- LÜCKE (1867), VIRCHOW (1871), WOLFLER (1883) en Allemagne.
- KOCHER (1883), REVERDIN (1897), LANGHANS (1907), WEGELIN (1924),
De QUIERVAIN (1941) en Suisse.
- GRAHAM (1924), PORTMANN (1940), WARREN (1941) aux Etats-Unis.

Se rattachant à celle de BERARD et DUNET (11) la classification de MARTIN, DARGENT et GUINET (1947) est orientée vers l'histologie et le potentiel de malignité en fonction de la différenciation tumorale.

La classification de GABANNE et GERARD-MARCHANT (1974) (25) est celle qui a, actuellement, sur le plan européen, la plus large audience; elle s'insère dans le travail de l'Organisation Européenne de Recherche sur le Traitement du Cancer qui depuis 1967 a créé un groupe coopérateur pour l'étude des cancers thyroïdiens sous la direction de DARGENT puis de GERARD-MARCHANT.

TABLEAU III

CODE NUMERIQUE DES CARCINOMES THYROÏDIENS groupe OERTC. (1974) (25)

TYPE PRINCIPAL	ASSOCIATION	CARACTERISTIQUES DIVERSES	MORPHOLOGIE
1.VESICULAIRE 2.PAPILLAIRE 3.TRABECULAIRE 4.MEDULLAIRE 5.ANAPLASIQUE 6.EPIDERMOÏDE 8.AUTRE 9.NON CLASSE	1 à 6 0 pas d'association	1.cellules oncocy- taires 2. cellules eau de roche 3.noyaux en verre dépoli 4.stroma amyloïde 8.autre 0.absence	1."adénome malin" 2.tumeur sclérosante non encapsulée 3. épithélioma SAI 7.tumeur secondaire 9.malignité non déterminée

TABLEAU IV

CLASSIFICATION DE L' O.M.S. 1975

A TUMEURS EPITHELIALES MALIGNES

1) carcinome vésiculaire:

 bien différencié: vésiculaire proprement dit

 moyennement différencié : trabéculaire

2) carcinome papillaire

3) carcinome spino-cellulaire (épidermoïde)

4) carcinome indifférencié (anaplasique) - à cellules fusiformes

- à cellules géantes

- à petites cellules

5) carcinome médullaire

B TUMEURS MALIGNES NON EPITHELIALES

C TUMEURS DIVERSES

1) carcinosarcome

2) hémangioendothéliome malin

3) lymphome malin primitif

4) tératome

D TUMEURS SECONDAIRES

E TUMEURS NON CLASSEES

Ce groupe s'était donné pour but: "d'instituer un registre anatomopathologique susceptible de fournir une terminologie commune et une meilleure définition des critères de malignité" (25). En effet l'analyse critique des tests histopathologiques de malignité; définis en 3 groupes par LAUMONIER, LAQUIERRIERE et NASSIF (107) fait apparaître pour GABANNE et GERARD-MARCHANT (25) que seuls sont formels:

- l'envahissement vasculaire par des bourgeons carcinomateux amarrés à la paroi d'un vaisseau lymphatique ou sanguin, et bombant dans sa lumière en effondrant l'endothélium; ou encore par le classique thrombus néoplasique oblitérant le vaisseau de son caillot parsemé de cellules cancéreuses. A l'inverse seront considérés comme faux embols, les amas de cellules épithéliales, même organisées en vésicules mais flottant librement dans le vaisseau. (127).
- l'envahissement capsulaire par des boyaux carcinomateux qui infiltrent et dissocient la capsule, rompant les faisceaux conjonctifs et s'accompagnant d'une réaction inflammatoire variable.

Le faux envahissement ou "capsulite" est réalisé par une réaction inflammatoire chronique développée à la périphérie de certains adénomes, aboutissant à la production d'une sclérose mutilante centripète, isolant du tissu adénomateux qui simule des nodules d'invasion tumorale.

Pour tenir compte de la fréquence des associations morphologiques dans une même tumeur et pour faciliter l'exploitation des observations par les méthodes informatiques le groupe a établi un code à quatre chiffres: le premier indique le type humoral prépondérant; le second le

type tumoral éventuellement associé; le troisième définit des caractéristiques cellulaires ou interstitielles intéressantes; la quatrième concerne des variétés morphologiques remarquables.

Ainsi un carcinome trabéculaire avec structures vésiculaires et cellules oncocytaires sera-t-il codé 3/13 (Tableau 3).

Enfin en 1975, l'Organisation Mondiale de la Santé propose une classification qui ne diffère de la précédente que par quelques variantes (Tableau 4).

Personnellement nous avons éliminé le cancer médullaire qui possède des caractères embryologiques, physiologiques et sécrétoires tout à fait différents, et qui n'a pas sa place dans la classification des tumeurs épithéliales du corps thyroïde.

1) Les carcinomes vésiculaires:

parfois encore appelés cancers alvéolaires ou folliculaires, ce sont des néoplasmes qui construisent des vésicules comme le corps thyroïde sain et sont susceptibles de fixer l'iode radioactif; ces vésicules sont limitées par une ou plusieurs assises de cellules cylindrocubiques, à noyau volumineux et hyperchromatique; leur lumière contient de la colloïde plus ou moins compacte.

La tendance des vésicules à fournir des amas polyadénoïdes en faisant disparaître la colloïde au profit des cellules, les variations du volume cellulaire, la rupture des fibres de réticuline sont des éléments très évocateurs de malignité (83).

C'est pour les plus différenciés d'entre eux que BERARD et DUNET (11) avaient proposé le terme d'épithélioma adénomorphe; mais tous les intermédiaires peuvent se voir entre le carcinome vésiculaire dont l'architecture et les cellules ressemblent à celles observées dans le corps thyroïde adulte et l'adénocarcinome vésiculaire typique avec anomalies cytologiques, mitoses, stratification irrégulière et rupture basale.

2) Les carcinomes trabéculaires:

Sont caractérisés par l'agencement de leurs cellules monomorphes ou irrégulières en travées ou en cordons pleins d'épaisseur inégale, plus ou moins anastomosés, séparés par un stroma grêle et vasculaire.

La juxtaposition de bandes épithéliales compactes et de groupes de vésicules individualisées définit la forme trabéculo-vésiculaire.

Les tumeurs à cellules de HURTHLE qui doivent leur nom à EWING ne sont pas reconnues comme une entité distincte par tous les auteurs; trabéculaires pures ou trabéculo-vésiculaires, elles doivent leur originalité à la présence de volumineuses cellules cubiques ou cylindriques au cytoplasme oxyphile dense ou finement granuleux et au noyau picnotique, appelées oncocytes. La transformation oncocyttaire, décrite dans divers organes (160), correspondrait pour SUN et WHITE (155) à "une néoplasie intracellulaire de mitochondries proliférant aux dépens de l'économie générale cellulaire".

Selon KIM et al. (100) la présence de lysosomes actifs dans ces oncocytes pourrait être en relation avec une fonction autophagique accrue.

3) Les carcinomes papillaires:

Sont constitués par des végétations dont les axes conjonctivo-vasculaires sont plus ou moins grêles ou plus ou moins oedémateux.

Les végétations sont formées par des cellules polyédriques, cubiques ou cylindriques souvent monomorphes dont l'architecture rehaussée ou non de calcosphérites peut être harmonieuse ou anarchique. On peut observer également de grosses cellules à cytoplasme oxyphile de type oncocyttaire, des noyaux en verre dépoli prenant mal l'hématoxyline, des îlots de métaplasie malpighienne .

Les éléments péjoratifs sont représentés par la plurifocalité homo- et hétérolatérale et par l'association de structure vésiculaire ou trabéculaire (83).

De petits îlots de métaplasie malpighienne ne sont pas rares, ils n'ont aucune signification péjorative.

4) Les carcinomes anaplasiques:

se présentent en larges nappes et en boyaux irréguliers plus ou moins dissociés par des foyers nécrotico-

hémorragiques. Quelque soit le type, à petites cellules, assez monomorphes ou à grandes cellules anarchiques multinuclées, ils prolifèrent et infiltrent rapidement les tissus adjacents, la trachée, l'oesophage.

5) Les cancers métaplasiques:

Décrits dès 1904 par HERRENSCHMIDT ils sont très rares: moins de 1% des cancers primitifs du corps thyroïde, alors que les ilots malpighiens au sein d'un carcinome, papillaire en particulier, ne sont pas exceptionnels.

Les lobules sont constitués de cellules malpighiennes plus ou moins différenciées avec ou sans globe corné. Leur histogénèse est discutée: métaplasie ou dysembryoplasie.

B/ REPARTITION DES TYPES HISTOPATHOLOGIQUES

Le Tableau 5 montre les fréquences respectives des différents types histopathologiques selon les auteurs.

Les pourcentages sont variables parce qu'ils sont fonction:

- du recrutement: carcinologique ou endocrinologique,
- des moyens d'investigation
- de la classification histopathologique utilisée.

TABLEAU V

FREQUENCES RESPECTIVES DES DIFFERENTS TYPES HISTOPATOLOGIQUES

DES CANCERS THYROÏDIENS

TYPE HISTOPATHOLOGIQUE	DESAIVE (61)	CRILE (38)	CANAVESE (26)	GERARD-MARCHANT (74)	RUSSEL (141)
VESICULAIRE	17,5%		22,7%	8%	
TRABECULOVESICULAIRE	10,5%	38%	22,7%	19%	42,6%
TRABECULAIRE	24,5%				
PAPILLAIRE PUR	14%	60%	20,2%	22%	25%
PAPILLAIRE MIXTE				19%	14,7%
ANAPLASIQUE	17,5%		31,6%	20%	13,2%
METAPLASIQUE			1,2%	1%	

Nos 47 observations se répartissent ainsi:

<i>type histopathologique</i>	<i>nombre de cas</i>
<i>vésiculaire</i>	5
<i>trabéculaire</i>	10 dont 3 à cellules de HÜRTLE
<i>trabéculovésiculaire</i>	14
<i>papillaire pur</i>	0
<i>papillaire mixte</i>	7
<i>anaplasique</i>	5
<i>métaplasique</i>	0
<i>inconnu</i>	6

On remarque la nette prédominance des formes trabéculaires et trabéculo-vésiculaires et l'absence de cancer papillaire pur.

A l'inverse ARMAND (4) sur 97 nodules froids malins recrutés à partir du même service d'endocrinologie trouve une majorité de formes papillaires pures et mixtes:

<i>vésiculaire</i>	4
<i>trabéculaire</i>	12
<i>papillaire pur</i>	13
<i>papillaire mixte</i>	43
<i>anaplasique</i>	1
<i>métaplasique</i>	0
<i>inconnu</i>	10
<i>médullaire</i>	4

La répartition de nos observations, différente de celle d'ARMAND (4) n'est pas surprenante puisque l'on sait que le type de dissémination du cancer thyroïdien est lié à sa structure histologique. Les cancers papillaires migrent surtout par voie lymphatique, tandis que cancers vésiculaires, trabéculaires et anaplasiques se propagent le plus souvent par voie sanguine, comme le montre bien l'étude des autopsies de malades décédés de leur cancer thyroïdien, faites par SILVERBERG (150) et par STARR (151).

Dans le travail de DARGENT (53) on retrouve la prédominance des formes trabéculovésiculaires et anaplasiques dans le cadre des cancers métastatiques: en particulier on note que sur 10 métastases osseuses pulsatiles 8 correspondent à une tumeur primitive de type trabéculovésiculaire (47).

BUCALOSSI (23) colligeant 85 cas de cancer avec métastases trouve 21 cancers folliculaires et 18 cancers anaplasiques.

Aucune de nos observations ne correspond à un cancer papillaire pur. En effet les tumeurs papillaires ont des modalités d'extension très particulières: on connaît bien leur prédilection pour les nodules cervicaux évaluée à 78,8% par PEMBERTON (in 61), et à 75% par DARGENT et GUINET (44), mais leurs métastases lointaines sont très rares. DARGENT (53) ne compte que 7 cancers papillaires purs sur 91 cas de cancer avec métastases osseuses. WOOLNER (175) étudiant 541 cancers papillaires n'en retrouve que 21 accompagnés de métastases lointaines. BUCALOSSI (23) n'a que 4 cancers papillaires sur 85 cas de cancer métastatique.

La répartition des types histopathologiques, de nos observations, en fonction de l'âge et du sexe montre:

	Hommes	Age moyen	Femmes	Age moyen
<i>vésiculaire</i>	2	34	33	50
<i>trabéculaire</i>	2	57	10	64
<i>trabéculovésiculaire</i>	3	56	11	58
<i>papillaire mixte</i>	2	48	5	55
<i>anaplasique</i>	2	53	3	60
<i>inconnu</i>	2	66	4	52

Pour un même type histopathologique l'âge moyen chez l'homme est légèrement inférieur. Si l'on compare ces résultats avec ceux de GERARD-MARCHANT (74) concernant le cancer thyroïdien en général on constate que l'âge moyen des malades avec métastase pour le même type histopathologique est plus élevé de 5 à 10 ans.

La répartition des localisations métastatiques en fonction du type histologique de la tumeur primitive est difficile à interpréter en raison du nombre réduit de chaque variété histologique (Tableau 6).

On constate que les formes folliculaires ont une affinité à peu près identique pour l'os et les poumons, alors que les formes papillaires mixtes métastasient plus volontiers aux poumons, comme l'ont remarqué LAMY et HARTEMANN (106), HARNESS et collaborateurs (88) et IRVING et PAYNE (98).

TABLEAU VI

LOCALISATIONS METASTATIQUES EN FONCTION DU TYPE HISTOLOGIQUE
DE LA TUMEUR PRIMITIVE

TYPE HISTOLOGIQUE DU CANCER THYROÏDIEN	LOCALISATIONS DES METASTASES				
	OS	POUMON	OS + POUMON	OS + POUMON + FOIE	FOIE
VESICULAIRE	3	2			
TRABECULAIRE	2	5	2	1	
TRABECULOVESICULAIRE	6	4	3	1	
PAPILLAIRE MIXTE		5	1		1
ANAPLASIQUE	3	1	0	1	
INCONNU		2	3		1

ETUDE CLINIQUE

DES METASTASES

A/ LES METASTASES OSSEUSES

1) Aspect clinique.

Les signes d'appel des lésions osseuses secondaires sont très souvent représentés par les douleurs, les fractures spontanées, les tuméfactions; en pratique ces diverses manifestations cliniques sont retrouvées avec une fréquence respective très inégale, et ne sauraient être mises sur le même plan.

a) Les douleurs osseuses,

constituent, en principe, le signe le plus précoce traduisant la localisation du processus malin dans le tissu osseux, Elles peuvent être diffuses comme chez 6 de nos malades, beaucoup plus souvent localisées sans qu'il faille conclure trop rapidement à une atteinte unique.

La répartition topographique des douleurs localisées se fait avec prédilection pour les régions lombaire et pelvienne.

<i>siège de la douleur</i>	<i>nombre de cas</i>
<i>crâne</i>	<i>3</i>
<i>thorax et ceinture scapulaire</i>	<i>2</i>
<i>cervical</i>	<i>3</i>
<i>lombaire</i>	<i>5</i>
<i>ceinture pelvienne</i>	<i>3</i>
<i>fémur</i>	<i>3</i>

c)

b) Les névralgies

représentent un stade ultérieur de l'évolution métastatique et traduisent une compression nerveuse tronculaire, ou radiculaire.

<i>topographie de la névralgie</i>	<i>nombre de cas</i>
<i>cervico-brachiale</i>	<i>3</i>
<i>intercostale</i>	<i>1</i>
<i>crurale</i>	<i>3</i>
<i>sciatique</i>	<i>4</i>

c) Les déficits moteurs

apparaissent en général tardivement; leur localisation aux membres inférieurs est la plus habituelle, du fait de l'affinité particulière des métastases osseuses pour la colonne dorsolombaire.

<i>Déficits moteurs</i>	<i>nombre de cas</i>
<i>ophtalmoplegie</i>	<i>1</i>
<i>paralyse de membre supérieur</i>	<i>2</i>
<i>syndrome de la queue de cheval</i>	<i>1</i>
<i>paraplégie</i>	<i>4</i>
<i>tétraparesie</i>	<i>1</i>

Il convient de remarquer que les phénomènes déficitaires que nous avons rencontrés sont d'évolution progressive, d'apparition tardive et qu'ils n'ont jamais représenté le premier motif de consultation. On retrouve dans la littérature 9 cas de paraplégie par métastase rachidienne par HALLAN (85) et une étude détaillée de 19 cas de complications neurologiques par métastases vertébrales dans la thèse de Demont (58).

d) Les tuméfactions osseuses

résultent de la soufflure d'une pièce osseuse superficielle: crâne, sternum, côtes, clavicule surtout. L'invasion des parties molles à partir d'une métastase érodant puis débordant l'os donne lieu à une tumeur palpable, en général de volume modéré. .

<i>siège de la tumeur</i>	<i>nombre de cas</i>
<i>crâne</i>	<i>4</i>
<i>sternum</i>	<i>2</i>
<i>côtes</i>	<i>2</i>
<i>fémur</i>	<i>2</i>

Les formes pulsatiles pseudo-anévrysmales sont assez exceptionnelles et font l'objet de quelques descriptions sporadiques:

quatre cas recensés par CRILE en 1936

deux cas rapportés par WELT (172) et trois cas par BREHANT (18),

Les dix cas de DARGENT (47) représentent la plus grande série.

Elles peuvent siéger en n'importe quel point du squelette mais le sternum et le crâne sont plus électivement atteints:

sur les dix cas de DARGENT (47) on note trois localisations crâniennes et quatre sternales,

Les deux cas de WELT (172) sont deux localisations sternales.

SURESHWAR PANDEY (157) rapporte une métastase iliaque qui se présentait comme une tumeur pulsatile de la fosse iliaque droite.

Pour DARGENT (47) ces formes se caractérisent par leur expression clinique très douloureuse, et leur évolution particulièrement lente; elles sont presque toujours non fonctionnelles.

Dans nos observations nous avons une localisation originale: tuméfaction pulsatile du tiers inférieur du fémur ayant évolué vers la fracture spontanée; et une localisation sternale.

e) Les fractures.

Leur caractère spontané ou du moins leur constatation après un traumatisme modéré résulte de la fragilité osseuse liée à l'ostéolyse.

Si l'on exclut les fissurations costales et les affaissements

vertébraux pour n'envisager que les fractures des os longs, on constate qu'elles sont rares : nous n'en comptons que trois cas personnels.

f) L'atteinte de l'état général et la fièvre

ne sont fréquemment retrouvées qu'à un stade d'évolution avancée.

2) Aspect radiologique.

a) Données générales

La colonisation osseuse par les cellules métastatiques déclenche un processus d'ostéolyse se traduisant par des images de perte de substance homogènes, et plus ou moins bien limitées: au début en coup d'estompe, puis dépourvue de toute structure osseuse.

La zone de radiotransparence se présente:

soit comme une lacune arrondie ou ovalaire de 1 à 2 centimètre de diamètre, soit comme une plage effaçant une partie ou même la totalité d'une pièce osseuse. (22).

A l'intérieur du foyer ostéolytique on peut voir quelques fois un fin cloisonnement en logettes réalisant un aspect polykystique décrit par REBOUL (136) comme "des vésicules finiment cerclées, confluentes, en grappe de raisins, très particulières aux métastases osseuses des cancers thyroïdiens".

L'augmentation de volume de la lésion peut réduire les parois osseuses, et entraîner une rupture de la corticale ayant pour conséquence

une fracture spontanée ou une véritable expansion de l'os, qui selon son siège, sera ou non perçue cliniquement.

Les formes condensantes sont exceptionnelles: LOUYOT (114) en 1968 a rapporté une observation d'une localisation condensante de plusieurs vertèbres, confirmée comme d'origine thyroïdienne par biopsie osseuse chirurgicale de C₅

b) Le siège des lésions conditionne en partie l'aspect radiologique.

- Le rachis

La fragilisation de l'os entraîne très rapidement des déformations du corps vertébral d'importance variable; l'affaissement asymétrique prédominant d'un côté de la vertèbre est le plus courant, au maximum on peut voir un tassement diffus réalisant la vertèbre galette.

L'atteinte d'un pédicule peut réaliser l'aspect de vertèbre borgne.

- Le bassin

Le processus métastatique peut atteindre de façon isolée le sacrum, une des branches ischiopubiennes ou une aile iliaque mais le plus souvent il s'agit de localisations simultanées. On peut observer des déformations dues à des fractures des branches ischio ou ilio-pubiennes, ou par ostéolyse du fond du cotyle avec alors possibilité de protusion de la tête fémorale à l'intérieur.

- Le thorax

Nous signalerons seulement l'atteinte de la morphologie costale allant de la simple fissuration à la lyse totale de la côte dont l'absence peut échapper à un examen superficiel.

- Le crâne

La lacune taillée à l'emporte pièce à contours nets, parfois soulignés d'un discret liseré de condensation est l'aspect le plus fréquent.

- Les os des membres

La métastase se traduit par une lacune ronde ou elliptique claire, pouvant être cloisonnée ou soufflée.

c) La topographie des lésions métastatiques osseuses

La localisation à un os unique prédomine suivie de l'association os et poumons.

métastases osseuses	nombre de cas
isolées	6
multiples d'emblée	3
échelonnées	5
associées : os + poumons	8
os + poumons + foie	3
os + poumons + choroïde	1

La répartition des lésions montre une nette prédominance pour la colonne vertébrale, le crâne et le bassin, ce qui correspond aux observations de DARGENT (53), de BREHANT (18) et de QUERIN (81) résumées dans le Tableau VII

T A B L E A U V I I

REPARTITION TOPOGRAPHIQUE DES METASTASES OSSEUSES

CRANE VERTEBRES BASSIN COTES FEMUR STERNUM

BREHANT (18)	9	12	3	2	3	4
1965 28 CAS						
CLERIN (81)	14	15	7	9	5	3
1965 39 CAS						
DARGENT (53)	13	21	23	4	6	20
1970 91 CAS						

<i>localisations</i>	<i>nombre de cas</i>	<i>nombre de métastases pulsatiles</i>
<i>crâne</i>	<i>11</i>	
<i>selle turcique</i>	<i>1</i>	
<i>maxillaire inférieur</i>	<i>1</i>	
<i>clavicule</i>	<i>3</i>	
<i>omoplate</i>	<i>1</i>	
<i>sternum</i>	<i>3</i>	<i>1</i>
<i>radius</i>	<i>1</i>	
<i>côtes</i>	<i>7</i>	
<i>colonne cervicale</i>	<i>5</i>	
<i>colonne dorso-lombaire</i>	<i>9</i>	
<i>bassin</i>	<i>10</i>	
<i>fémur</i>	<i>4</i>	<i>1</i>
<i>tibia</i>	<i>1</i>	
<i>TOTAL</i>	<i>57</i>	

BI LES METASTASES PULMONAIRES

1) Aspect clinique.

Elles sont souvent bien tolérées sur le plan fonctionnel et leur expression clinique n'a rien d'original: les signes respiratoires tels que la toux et la dyspnée sont les signes d'alarme habituels, mais ils peuvent également être dus à l'extension du cancer thyroïdien.

Les signes généraux dépendent du stade évolutif de la tumeur et du degré de l'infection assez souvent surajoutée; l'état général reste longtemps très bien conservé dans la majorité des cas.

Deux fois nous avons observé une hémoptysie révélatrice et deux fois un syndrome de compression médiastinale.

2) Aspect radiologique.

Pour DARGENT et COLON (56) les métastases pulmonaires affectent surtout le type nodulaire ou le type miliaire à gros grains.

LAMY et HARTMANN (106) distinguent deux grands aspects:

- Les formes simples où l'expression radiologique est unique: image ronde, miliaire ou lacher de ballons.
- Les formes complexes associant plusieurs types d'envahissement à la fois.

a) Les formes nodulaires.

Toutes les variantes existent dans la taille, le nombre et la dissémination des nodules, depuis le simple nodule isolé, ou le groupement en bouquet en un point du parenchyme pulmonaire de quelques éléments de petite taille, jusqu'à l'efflorescence de gros nodules, bien limités, assez homogènes, envahissant les deux champs pulmonaires, réalisant l'image en lacher de ballons, sans doute la plus évocatrice.

b) Les formes miliaires carcinomateuses.

Elles se traduisent par des micronodules à bords nets ou flous disséminés dans les deux champs pulmo-

naires dont la densité est importante surtout aux bases, et qui respectent souvent les apex. Il n'est pas rare de constater des adénopathies médiastinales associées, et à un stade tardif de l'évolution des épanchements pleuraux.

c) Les formes rares.

Ce sont les formes kystiques, les formes bronchiques, les formes avec pneumothorax qui revêtent la symptomatologie d'un cancer primitif du poumon et posent des problèmes diagnostiques ardu, mais elles sont exceptionnelles.

Aspects radiologiques	nombre de cas
lacher de ballons	11
miliaire	5
image ronde unique	9
image rondes multiples (2 ou 3)	4
pleurésie isolée ou associée à	9
une autre image	

Chez deux de nos malades il existait une métastase intratrachéale associée à l'image de lacher de ballons.

Dans la moitié des cas de métastases pulmonaires on peut noter des images médiastinales correspondant à des adénopathies.

Métastases pulmonaires	nombre de cas
isolées	10
associées à des adénopathies médiastinales	9
+ métastases osseuses	9
+ métastases osseuses et hépatiques	3
+ métastases hépatiques	1
Total des localisations pulmonaires	32

C/ LES AUTRES MÉTASTASES

Elles sont beaucoup plus rares, bien que tous les tissus puissent abriter une métastase.

DESAIVE (61) note sur 30 cas: 3 localisations dans le foie
 1 localisation dans l'endocarde
 1 localisation dans le mésencéphale
 1 localisation dans le rein.

DARGENT (52) remarque que les métastases cérébrales, ainsi que métastases hépatiques ne représentent que 0,5% chacune.

BUCALOSSI (19) trouve sur 85 cas: 5 métastases cérébrales
 4 métastases rénales
 5 métastases hépatiques.

La diversité de ces localisations métastatiques empêche toute description d'ensemble puisque les symptômes diffèrent selon l'organe envahi. Il faut se référer au travail de BERARD et DUNET (11) pour

connaître l'expression clinique détaillée de ce qu'ils appellent les "formes viscérales":

- Les métastases cardiaques peuvent se caractériser par des troubles du rythme ou des crises douloureuses de type angor coronarien. Elles sont exceptionnelles. Rappelons les observations de MATHIEU (1882) et de DEVIC et BERTEL (1906) qui sont pleines d'intérêt du point de vue anatomique.
- Les métastases hépatiques avec tableau d'insuffisance hépatique évolutive: ictère, ascite, hémorragies et fièvre, sont rarement isolées.
- Les métastases rénales peuvent se traduire par une tumeur lombaire, des douleurs et des hématuries.
- Les métastases cérébrales réalisent le tableau classique des tumeurs cérébrales. Elles sont très rares
- Des métastases cutanées et musculaires ont été observées. BARD (1885), MOLLIERE et PIC (1888) en avaient fait des descriptions détaillées.

On retrouve dans la littérature quelques cas de localisations très particulières que nous citerons à titre de curiosité:

pancréas, diaphragme : BERARD et DUNET (1921)

estomac, surrénale : LANGHANS (1907)

rate : MARINE et JOHNSON (1913)

glande mammaire : DELORE (1904)

Nous avons observé cinq métastases hépatiques dont l'expression clinique se résumait à une hépatomégalie pour quatre d'entre elles, une

seule a évolué vers l'insuffisance hépatique grave avec ictère, ascite et hémorragie.

Quatre fois sur cinq il s'agissait d'une localisation associée à d'autres métastases: osseuse ou pulmonaire.

Deux métastases choroïdiennes se sont révélées par une baisse de l'acuité visuelle et ont été traitées par électrocoagulation.

ETUDE CLINIQUE DU CANCER THYROÏDIEN

Leur polymorphisme anatomo-clinique donne aux cancers thyroïdiens une place très particulière et a conduit les chirurgiens, les cliniciens et les histopathologistes à de nombreuses classifications, chacune tenant compte de critères différents. Dans le but de définir une conduite thérapeutique, d'évaluer le pronostic, et de faciliter les échanges entre les centres une classification internationale des tumeur malignes a été proposée par l'International Union Against Cancer, depuis 1950, et appliquée aux cancers thyroïdiens par DENOIX et GERARD-MARCHANT (59) il s'agit d'une classification par stades cliniques, fondée sur le système T.N.M.; récemment modifié par GERARD-MARCHANT (1976) §75) elle tient compte des données cliniques et éventuellement paracliniques - radiographie, scintigraphie - qui correspondent aux éléments T.N.M., auxquelles s'ajoutent des données histologiques traduisant l'extension microscopique des lésions malignes : élément P. déterminé à partir du nodule (T.P.) et des adénopathies régionales (N.P.)

Notre se situe au stade M₁, c'est à dire, présence de métastases à distance qui peuvent s'observer dans trois circonstances:

1) Révélant un cancer thyroïdien méconnu jusque là:

Ce sont les métastases révélatrices.

2) Découvertes au cours de l'examen systématique d'un malade porteur d'un cancer thyroïdien:

ce sont les métastases contemporaines

3) survenant au cours de la surveillance d'un cancer thyroïdien déjà traité:

ce sont les métastases secondaires

	hommes	femmes	total
métastases révélatrices	1	2	3
métastases contemporaines	5	19	24
métastases secondaires	5	15	20

AI LES METASTASES REVELATRICES d'un cancer thyroïdien inapparent.

Elles réalisent le tableau du "goitre bénin métastatique" individualisé sous ce terme équivoque en 1875 par CONHEIM. Cette appellation inexacte sera conservée par la plupart des chirurgiens et des anatomopathologistes, jusqu'à ce que BERARD et DUNET en 1921 montrent que cette notion doit être définitivement rayée de la pathologie du corps thyroïde. Un adénome banal ne donne pas de métastases lointaines, seul le cancer jouit de cette prérogative, et le soi-disant goitre métastatique n'est qu'un cancer latent se révélant par des noyaux de généralisation osseuse ou viscérale.

BERARD et DUNET proposent le terme d'épithélioma adénomorphe; DARGENT et CUINET (42) en 1948, adoptent également ce terme et démembreront l'adénome métastatique au profit des réalités cliniques observées:

- Le cancer à malignité réelle mais dissimulée pour lequel la métastase est le signe d'alarme,

- Le cancer très localisé peut passer inaperçu à l'histologiste dont l'enquête aura été limitée dans l'espace .

1) Le goitre primitivement métastatique

où la latence évolutive propre à certains cancers thyroïdiens permet à la métastase de prendre le pas sur la tumeur primitive. (1)

Deux exemples en sont donnés par DARGENT et QUINET (42) : il s'agit de métastases osseuses dont la biopsie a révélé l'origine thyroïdienne ; la thyroïdectomie systématique pour goitre apparemment simple a permis de déceler le cancer.

Plusieurs observations, citées par ces auteurs (42), illustrent bien la malignité certaine de ces formes auxquelles nous ajouterons le cas particulier du sujet thyroïdectomisé pour goitre simple, qui présente quelques années plus tard des métastases sans modification clinique du parenchyme thyroïdien restant ; telle cette observation assez exceptionnelle de Mac GEE et WARREN (117) concernant une femme opérée à 22 ans pour nodules thyroïdiens non identifiés par l'histologie, chez laquelle on découvrit un an plus tard des métastases pulmonaires suivies pendant 24 ans, sans modification appréciable et vérifiées histologiquement post mortem (forme folliculaire).

Nous avons une observation personnelle de ce type :

(observation H 9756 27 ans)

- Lobectomie pour nodule thyroïdien à 26 ans. Histologie : Bénin.

- Un an plus tard découverte d'une lacune dans l'os iliaque considérée comme un kyste bénin.

Rapidement l'image d'ostéolyse croît et réalise une énorme lacune polycyclique envahissant toute l'aile iliaque. La biopsie osseuse pratiquée, révèle alors l'envahissement métastatique par du tissu thyroïdien assez bien différencié.

2) Le cancer occulte.

La difficulté du diagnostic réside dans l'absence de symptomatologie thyroïdienne: le corps thyroïde est normal mais la scintigraphie révèle pratiquement toujours une zone froide.

C'est dans ces formes que l'étude histologique de la métastase prend toute sa valeur, en permettant de découvrir du tissu thyroïdien plus ou moins différencié. Parfois les localisations métastatiques ne sont rapportées que post mortem à la thyroïde comme ces deux observations de AROULETTE, LEEMPOEL et HIRSH (7).

La nécessité de coupes multiples et d'un examen histologique de la totalité de la glande s'impose, d'autant plus que le cancer peut être limité à quelques millimètres - ou associé à des lésions bénignes volumineuses et trompeuses (11-42).

Cette entité est rare : QUERIN (81) sur une série de 39 malades, présentant un cancer thyroïdien avec métastases osseuses, en a observé 4 cas. CANAVESE (26) n'en a qu'un seul cas. ALBEAUX-FERNET et coll. (3) , rapportent, en 1965, l'observation d'un cancer thyroïdien, révélé par une métastase sacrée, en insistant sur l'intérêt de l'examen anatomopathologique de tout le corps thyroïde.

DARGENT (53), en 1970, parmi 44 cas de métastases osseuses n'a que deux cas : un de lésion vertébrale avec paraplégie et un de lésion iliaque pseudoanévrismale pour lesquels la scintigraphie thyroïdienne révèle l'existence d'un nodule froid, situé très bas, à peine palpable.

LOUCHET et collaborateurs (113) rapportent la découverte d'une miliaire métastatique d'origine thyroïdienne - à l'occasion d'une exérèse segmentaire motivée par une tuberculose pulmonaire chez un jeune garçon de 15 ans.

Nous avons observés deux cas similaires :

(observation F 8063 54 ans)

- Aucun antécédent thyroïdien
- Corps thyroïde normal à l'examen clinique.
- Image lacunaire du grand trochanter et images pulmonaires nodulaires.
- Biopsie osseuse : tissu thyroïdien bien différencié
- Thyroïdectomie totale : tumeur trabéculaire.

(observation F 14696 51 ans)

- Aucun antécédent thyroïdien
- Corps thyroïde normal cliniquement mais découverte d'un nodule froid à la scintigraphie thyroïdienne réalisée du fait de l'existence d'une image radiologique de lacher de ballons pulmonaires.
- Thyroïdectomie totale : tumeur trabéculo-vésiculaire.

B/ LES METASTASES CONTEMPORAINES du cancer thyroïdien.

Elles peuvent coexister schématiquement avec deux types de lésions thyroïdiennes:

1) Le cancer évident,

développé dans la moitié des cas sur un goitre ancien connu depuis 20 à 25 ans, il se révèle par une augmentation de volume, associée à une modification de la consistance, réalisant une tuméfaction dure, irrégulière, fixée, avec des adénopathies cervicales multiples, plus ou moins difficiles à individualiser.

La paralysie récurrentielle, exceptionnelle dans les goitres, même compliqués de strumite ou d'hémorragie, est bien souvent un signe de cancérisation: DARGENT (37-45) la retrouve dans 5% des formes orthoplasiques et dans 30% des formes anaplasiques; WELT (170) dans 24 à 25% et CANAVESE (26) dans 28%.

Nous avons observé une paralysie récurrentielle quatre fois sur onze cas de cancer évident.

L'évolution vers le cancer massif ou carcinose cervicale décrite par BERARD et DUNET (11) se caractérise par l'infiltration des plans de couverture, et l'apparition de troubles fonctionnels tels que: la gêne au retour veineux céphalique avec turgescence des jugulaires, la paralysie récurrentielle, le retentissement respiratoire par compression de la trachée avec dyspnée, la compression oesophagienne avec dysphagie

Cet aspect évolutif ne représente que 16% des formes du cancer thyroïdien pour SAVOIE et GARNIER (144), 15% pour CANAVESE (26).

2) Le nodule

représente la forme habituelle du cancer thyroïdien, 44% pour SAVOIE et GARNIER (144) et 68% pour CANAVESE (26).

13 de nos malades présentent un nodule thyroïdien qui du fait de la coexistence de métastases ne peut être que suspect. Dans tous les cas il s'agit de nodules durs et mobiles, de la taille d'une noisette à celle d'une orange. Les radiographies simples du cou montrent des calcifications dans deux cas.

La date d'apparition du nodule n'est pas toujours connue:

Très ancien mais non précisé	5 cas
10 ans	1 cas
7 ans	1 cas
2 ans	2 cas
3 à 6 mois	4 cas.

C/ LES METASTASES SECONDAIRES

Nous avons considéré comme secondaires les métastases apparues au moins 6 mois après l'intervention sur la thyroïde.

Pour les métastases osseuses DARGENT (53) observe des délais d'apparition variant de 6 mois à 20 ans; la découverte d'une tumeur métas-

tatique peut être extrêmement tardive telle l'observation de POKORNY citée par DESAIVE (61) où 30 ans après l'ablation d'un cancer thyroïdien apparut une métastase frontale.

Pour les métastases pulmonaires DARGENT (56) de même que LAMY et HARTEMANN (106) remarquent que le délai est plus court variant de 6 mois à 5 ans, mais WELT rapporte un cas de métastase pulmonaire au bout de 14 ans et SEDLIN (in 106) un autre cas au bout de 18 ans. DIFFY (64) et REDON (140) donnent un délai de 10 ans.

Dans nos 20 observations le délai d'apparition des localisations secondaires varie de 6 mois à 9 ans après la thyroïdectomie totale ou partielle le plus souvent.

Délai d'apparition	nombre de cas
6 mois	3
1 an	3
2 ans	5
3 ans	2
4 ans	2
5 ans	1
6 ans	2
7 ans	1
9 ans	1

Pour GUERIN (81) et pour DARGENT (51) plus de la moitié des métastases osseuses apparaissent au cours des 3 années écoulées après

le traitement de la lésion originelle.

C'est également ce que nous avons constaté.

HYPERTHYROÏDIE ET CANCER THYROÏDIEN

Il est classique de considérer que l'hyperthyroïdie et le cancer thyroïdien sont des entités antinomiques.

L'association de ces deux affections signalée dès 1881 par TILLAUX reste cependant rare: la plupart des séries publiées estime à 0,5% la fréquence du cancer thyroïdien dans l'ensemble des lésions hyperthyroïdiennes. Seul OLEN (126) en 1966 donne un pourcentage plus élevé: 2,5%

<i>AUTEURS</i>	<i>nombre total d'hyperthyroïdies opérées</i>	<i>% de cancer</i>
<i>BLACK 1928 (in 15)</i>	<i>234</i>	<i>0,4%</i>
<i>BEAHS 1951 (in 15)</i>	<i>5256</i>	<i>0,8%</i>
<i>SOKAL 1954 (152)</i>	<i>18879</i>	<i>0,5%</i>
<i>OLEN 1966 (126)</i>	<i>2144</i>	<i>2,5%</i>
<i>BLONDEAU 1976 (15)</i>	<i>1293</i>	<i>1 %</i>

A propos de six observations personnelles illustrant l'association hyperthyroïdie et cancer Thyroïdien GUINET, TOURNIAIRE et RADL (84) ont ramené le problème des relations entre ces deux affections à trois éventualités: le cancer provoqué après traitement à l'iode ¹³¹, la métastase sécrétante autonome, l'hyperthyroïdie juxta-néoplasique.

Notre étude des métastases du cancer thyroïdien nous a permis de retenir quatre observations répondant à la 3^e catégorie définie par ces auteurs; nous n'avons aucun cas de métastase hypersécrétante.

A/ LA MÉTASTASE DU CANCER THYROÏDIEN ASSOCIÉ À UNE HYPERTHYROÏDIE

1) Aspects cliniques

Elle est rare et elle n'a fait l'objet d'aucune publication exhaustive. L'analyse de la littérature concernant l'association hyperthyroïdie et cancer thyroïdien ne nous a permis de retenir que sept observations où le cancer était compliqué de métastases.

Nous y ajouterons quatre cas personnels:

M^{me} C. 60 ans observation: F 8241

Goitre basedowifié traité par 14 mCi d'iode 131, tuméfaction sternale découverte le mois suivant: métastase d'un cancer thyroïdien trabéculo-vésiculaire. Exérèse chirurgicale et thyroïdectomie presque totale. Hormonothérapie substitutive, métastase osseuse radiale non captante cinq ans plus tard.

M^r B. 49 ans observation: H 6677

Hyperthyroïdie associée à des adénopathies cervicales bilatérales et à une métastase fixante du médiastin supérieur. Thyroïdectomie totale et curage ganglionnaire. Cancer vésiculo-papillaire. Traitement isotopique itératif. Euthyroïdie sous opothérapie substitutive. Persistance d'une fixation médiastinale.

M^{me} R. 65 ans observation 20 728

Goitre connu depuis l'âge de 25 ans ayant été soumis à une radiothérapie
 nodule thyroïdien droit hyperthyroïdie clinique et biologique typique
 Image cartographique d'adénome toxique;miliaire sur la radiographie pul-
 monaire .Thyroïdectomie totale;cancer trabéculaire.Traitement par l'Adria-
 mycine.

M^{me} P. 80 ans F 20030

Lobectomie gauche pour goitre en 1948.Nodule thyroïdien droit,dur,froid
 à la cartographie.Nodule médian chaud et extinctif à la cartographie.
 Image pulmonaire ronde.Lobectomie totale droite et isthmectomie.Histo-
 logie:adénome toxique bénin,cancer vésiculaire.Traitement : adriamycine.

Nos deux premières observations correspondent à l'association d'une
 hyperthyroïdie de type basedowien et d'un cancer thyroïdien.Nous avons trou-
 vé cinq analogues dans la littérature résumés dans le tableau 8.

La revue de ces sept cas nous permet de dire que le recrutement
 selon le sexe donne cinq femmes pour deux hommes et que l'âge s'étend de 49
 à 71 ans.La découverte des deux affections est simultanée dans 3 cas;deux
 fois l'installation de l'hyperthyroïdie est primitive et trois fois le can-
 cer donne l'alerte.L'association avec le cancer est d'autant plus manifeste
 qu'il existe des métastases:

- osseuses: fémur et sacrum FEDERMAN (68), clavicule et rachis cervical

HARTMANN (in 84), sternum (notre observation n°1)

- pulmonaires: PIERON (129) VALENTA (166) BLONDEAU (15) notre observation n°2.

Les symptômes basedowiens peuvent se manifester au complet avec présence de signes oculaires (4 fois) ou bien il s'agit d'une thyrotoxicose

Nos 3° et 4° observations correspondent à l'association d'un adénome toxique et d'un cancer thyroïdien compliqués de métastases pulmonaires.

Dans la littérature nous n'avons retrouvé que deux cas analogues dans lesquels le cancer s'affirmait d'emblée par la présence de métastases :

métastases du rocher BARBIER (9), métastases occipitales GHOSE (77) (tableau 9).

De ces quatre observations certains points se dégagent:

- la prépondérance féminine est nette (4 femmes)
- l'âge s'échelonne de 50 à 80 ans.
- l'affection se présente comme un adénome extirpé à révélation clinique, la découverte du cancer est simultanée du fait de la présence de métastases.
- il existe en fait, deux formes anatomo-cliniques: l'une comporte la juxtaposition, en des sites nodulaires différents, de l'adénome extirpé et du cancer comme dans les observations de BARBIER (9), de GHOSE (77) et dans notre observation n°4.

L'autre se présente sous l'aspect du nodule toxique isolé comme dans notre observation n°3.

TABLEAU VIII

ASSOCIATION : HYPERTHYROÏDIE DE TYPE BASEDOWIEN ET
CANCER THYROÏDIEN METASTATIQUE

OBSERVATION SEXE - AGE	DEBUT CLINIQUE	THYRO- TOXICOSE	METASTASES	COITRE	CARTO- GRAPHIE	HISTOLOGIE DU CANCER	EVOLUTION
FEDERMAN F 53 (168)	HYPERTHY- ROÏDIE	PURE	OSSEUSES CAPTANTES	NODULE ISOLE	NODULE FROID	TRABECU- LAIRE	Survie 2 ans après inter- vention + ¹³¹ I
PIERON F 69 (129)	HYPERTHY- ROÏDIE + CANCER	PURE	PULMONAIRES	NON	HOMO- GENE	PAPILLAIRE	décès après intervention
VALENTA H 68 (166)	CANCER	BASEDOW + signes oculaires	PULMONAIRES CAPTANTES	RECÉ- DIVE	2 LOBES CAPTANTS	TRABECU- LAIRE	disparition après 336 mCi d' ¹³¹ I
HARTMANN F 71 (in 84)	CANCER	BASEDOW + signes oculaires	OSSEUSES	NODULE GAUCHE	NODULE FROID	VESICU- LAIRE	survie 3 ans après inter- vention
BLONDEAU F 53 (15)	BASEDOW 2° Pous- sée		PULMONAIRES	NODULE ISTH- MIQUE	NODULE FROID	VESICU- LAIRE	survie 18 mois

TABLEAU IX

ASSOCIATION : ADENOME TOXIQUE ET CANCER METASTATIQUE

OBSERVATION SEXE AGE	LOCALISATION DU CANCER	HISTOLOGIE	METASTASE
BARBIER (9) F 50	2 NODULES FROIDS ASSOCIES	VESICULOPAPIL- LAIRE	OREILLE MOYENNE
CHOSE (77) F 68	ADENOME EXTINCTIF 3 NODULES	VESICULOPAPIL- LAIRE	OCCIPITALE FIXANTE
<u>CAS PERSONNELS</u> F 65	ADENOME EXTINCTIF	TRABECULAIRE	PULMONAIRE
F 80	ADENOME EXTINCTIF	VESICULAIRE	PULMONAIRE

2) Interprétation physiopathologique:

La coexistence d'un cancer thyroïdien et d'une hyperthyroïdie pose le problème de savoir s'il s'agit d'une coïncidence fortuite ou s'il existe des liens physiopathologiques entre les deux affections.

Dans le cas d'une hyperthyroïdie de type basedowien associée il existe d'une part l'hyperthyroïdie avec son support histologique d'hyperplasie diffuse, d'autre part le cancer presque toujours orthoplasique, qui peut revêtir le type épithélioma sclérosant occulte, ou une forme beaucoup plus envahissante. La lésion maligne s'enchasse dans le parenchyme hyperplasique comme un foyer encapsulé, micro- ou macroscopique et reste strictement indépendante du processus hypersécrétant.

Dans le cas d'une thyrotoxicose nodulaire si le cancer est localisé dans un nodule nettement individualisé il s'agit en réalité d'un goitre bi- ou multihétéronodulaire, et la séparation entre les deux affections est évidente: il n'y a pas de lien entre la thyrotoxicose et le cancer, on peut seulement se demander quelles raisons ont déterminé des orientations si différentes et quelle est l'antériorité de l'une par rapport à l'autre.

Lorsque le tissu néoplasique est englobé dans le nodule toxique la séparation semble moins évidente: cependant il existe un cloisonnement entre le foyer cancéreux et le reste de l'adénome.

En somme dans la maladie de Basedow et dans la thyrotoxicose nodulaire, le cancer se présente comme un territoire micro- ou macroscopique déli-

mité et indépendant du processus toxique. Dans le goitre bi- ou multinodulaire la potentialité est topographiquement différente.

B/ LA METASTASE HYPERSECRETANTE

1) Aspect clinique:

Elle représente le cas le plus exceptionnel mais aussi le plus schématique: c'est la classique observation de Von EISELBERG. On peut lui rapprocher celle de BRILL, citée par DESAIVE (61) où une métastase humérale d'un cancer thyroïdien opéré 5 ans avant, fait disparaître le myxoedème consécutif à l'intervention.

Si les métastases peuvent capter l'iode et sécréter des hormones, il est très rare qu'elles deviennent totalement autonomes et qu'elles entraînent une hyperthyroïdie, évoquant un adénome toxique.

Nous n'avons retrouvé que onze observations complètes publiées:

- huit sont colligées et analysées par GUINET, TOURNIAIRE et RADL (84),
- une localisation crânienne est rapportée par DUNN en 1973 (66),
- une localisation dorsale par SUNG (156)
- une observation de deux métastases hépatique et coxale est décrite par MORNEX et collaborateurs en 1976. (125)

Le tableau clinique est celui d'une thyrotoxicose pure; il n'y a jamais de signes oculaires.

L'intensité des manifestations est variable, on peut même observer une cardiomyopathie comme l'ont noté HUNT (97) et STUDER (154).

Le siège de la métastase est le plus souvent osseuse, mais aussi pulmonaire ou hépatique. Beaucoup plus rares sont les métastases multiples comme dans les observations de HUNT (97) et de MORNEX (125).

Le volume de la métastase peut être important: STUDER (154) parle d'une métastase hépatique dont le poids évalué à l'autopsie était de 2 Kg.

2° Interprétation physiopathologique:

Quelles sont les conditions qui permettent de réaliser le passage d'une métastase captante hormonodépendante à l'hypersécrétion et à l'autonomie? On l'ignore encore. Il est un fait bien établi que les extensions néoplasiques à distance du cancer thyroïdien, revêtent souvent une structure plus différenciée que la tumeur initiale; l'utilisation de l'iode 131 a permis de confirmer le caractère fonctionnel de ces foyers ectopiques. On constate qu'il est rare de trouver des métastases sécrétantes.

Pour expliquer le mécanisme qui réalise la transition à l'hypersécrétion et à l'autonomie on invoque le volume de la métastase; DUNN (66) propose comme hypothèse, l'augmentation importante de T.S.H. après la thyroïdectomie totale et le rôle de la taille et de la différenciation histologique de la métastase.

Il est probable que le volume de la métastase joue un rôle, le facteur quantitatif pouvant majorer le matériel iodoprotidique actif; mais on remarque que les métastases hypersécrétantes et autonomes sont exceptionnelles alors que les métastases à topographie étendue sont fréquentes.

ETUDE BIOLOGIQUE

DES METASTASES

L'exploration d'une métastase réside essentiellement dans l'expertise radio-isotopique.

A/ TECHNIQUES

1) L'exploration habituelle systématique,

utilise le radio-iode.

L'isotope est introduit par voie veineuse ou orale. Les doses nécessaires pour chaque examen varient entre 50 et 100 μ Ci d'iode 131, en fonction de la sensibilité de l'appareillage, et de la capacité de fixation individuelle de l'halogène. Nous étudions sur toute la longueur du corps par balayage à la 24^e et à la 48^e heure, les zones d'activité. La scintigraphie est effectuée, à un moment où la radioactivité plasmatique est devenue plus faible et ne gêne pas l'exploration.

Si les résultats restent ambigus, le test est refait après administration d'une dose plus élevée 200 à 500 μ Ci d'iode 131. L'exploration par le radio-iode doit être répétée systématiquement tous les six mois ou tous les ans pour suivre l'évolution des métastases connues, et pour déceler l'apparition de nouvelles métastases.

En effet certaines métastases très fines, pulmonaires, surtout, peuvent passer inaperçues sur les examens radiologiques et seront détectées par le balayage à l'iode 131 comme dans les observations de CATZ et STARR (28) BARRETT et STENBERG (10), ANDREWS et collaborateurs (112), LLEWELYN et collaborateurs (112) pour lesquelles il a été nécessaire de pratiquer des tomographies avant d'arriver à trouver la lésion correspondant au foyer de fixation.

Plus récemment BONTÉ et Mac CONNEL (17) ont rapporté une observation de métastases pulmonaires mises en évidence uniquement par l'image isotopique.

2) L'étude du bilan du radio-iode ingéré à la 24^e heure

peut compléter

les comptages externes.

L'iode absorbé par un sujet se répartit entre trois compartiments d'importance inégale: Thyroïdien indexé par la fixation thyroïdienne (T), urinaire indexé par l'élimination urinaire cumulée (U) exprimée en pourcentage de la dose ingérée, et milieu intérieur. La quantité d'iode 131 contenue dans ce dernier compartiment peut être déterminée à partir du taux de la radioactivité sanguine totale. L'importance relative du milieu intérieur est habituellement très modeste 24 heures après l'administration du traceur, c'est pour cette raison que généralement nous le négligeons.

Nous désignons le bilan partiel (B.P.) par la somme $B.P. = (T) + (U)$

exprimée en pourcentage de la dose ingérée.

A la 24^e heure le bilan est considéré comme équilibré si $B.P. \geq 80\%$. Un bilan déficitaire ($B.P. < 80\%$) traduit l'existence de métastases fonctionnelles, mais il prend beaucoup plus de valeur s'il est possible de démontrer, et de localiser le foyer extra-cervical de fixation significative du traceur.

En effet, le calcul du bilan du radio-iode nécessite, en particulier, le recueil de la totalité de la diurèse; cette condition fait que la méthode ne peut pas toujours être appliquée correctement.

Les résultats obtenus suggèrent les réflexions suivantes:

- un bilan du radio-iode équilibré n'élimine pas la possibilité de métastases.
- un bilan déficitaire traduit l'existence de métastases fonctionnelles connues cliniquement et/ou radiologiquement, et n'apporte donc qu'un élément de confirmation.

3) Les explorations utilisant d'autres radio-éléments,

sont moins utilisées

que le radio-iode dont elles sont complémentaires (104-105); ce sont les scintigraphies de différents organes qui peuvent mettre en évidence soit une hyperfixation de certains radio-éléments par le parenchyme tumoral:

Strontium 87 pour les métastases osseuses,

Indium 113 pour les métastases cérébrales,

soit une perte du potentiel fonctionnel local créé par le tissu métasta-

tique au sein d'un organe se traduisant par une lacune:

Or 198 pour les métastases hépatiques,

Sérum albumine humaine marquée à l'iode 131 pour les métastases pulmonaires.

Dans le cadre des métastases osseuses LAHNECHE, DARGENT, BERGER (105) soulignent l'intérêt du test au Strontium 87 qui peut être positif pour une métastase qui n'apparaît pas fonctionnelle vis à vis de l'iode 131 ou qui n'a aucune traduction radiologique.

B/ RESULTATS PERSONNELS.

45 malades ont pu être explorés.

Deux avaient une saturation par lipiodol bronchique.

Au total nous avons observé:

- 21 malades présentant des métastases fonctionnelles dont 6 fixantes dès le premier examen.
- 24 malades présentant des métastases non fonctionnelles tout au long de leur évolution.

Ces chiffres sont du même ordre que ceux de TUBIANA (161) qui rapporte 32 cas de métastases fixantes sur 54, dont 8 l'étaient au premier examen, et de DARGENT (53) qui a 26 cas de métastases osseuses fixantes sur 68, dont 9 fonctionnelles d'emblée.

CI ETUDE ANALYTIQUE DE LA FIXATION.

La fixation dépend de différents facteurs que nous avons essayé d'analyser. Nous terminerons ce paragraphe par le cas particulier des métastases sécrétantes.

1) En fonction de l'état de la glande thyroïde et des procédés d'induction utilisés.

Les métastases spontanément fonctionnelles sont rares:elles ne représentent que 5 à 20% selon DARGENT (54).

Lors du premier examen nous avons observé six métastases fonctionnelles simultanément à la fixation thyroïdienne.

Il s'agit d'une métastase révélatrice et d'une métastase contemporaine fixantes d'emblée alors que le corps thyroïde est encore en place, et de quatre métastases secondaires à une thyroïdectomie partielle, fixantes alors que persistent des résidus thyroïdiens fonctionnels.

La thyroïdectomie totale chirurgicale seule ou complétée par le radioiode a permis de rendre fonctionnelles des métastases chez douze malades.

Enfin chez trois malades la fixation a été induite par des injections de T.S.H. selon la méthode de CATZ. (29) (Tableau 10)

TABLEAU X

FIXATION EN FONCTION DE L'ÉTAT DE LA GLANDE THYROÏDE ET DES
PROCÉDES D'INDUCTION UTILISÉS

MÉTASTASES FIXANTES

	REVELATRICES	CONTEMPORAINES	SECONDAIRES
D'EMBLEE	1	1	
D'EMBLEE AVEC RESIDUS THYROÏDIENS			4
APRES THYROIDECTOMIE TOTALE	1	5	1
APRES THYR. TOTALE + ¹³¹ I		1	
APRES REINTERVENTION			1
APRES REINTERVENTION + ¹³¹ I			3
APRES THYR. TOTALE + TSH		2	1

2) En fonction de la topographie des lésions.

<i>métastases osseuses</i>	<i>fixantes</i>	<i>non fixantes</i>	<i>total</i>
<i>crâne</i>	6	4	10
<i>selle turcique</i>	1		1
<i>maxillaire inférieur</i>	1		1
<i>clavicule</i>	1	2	3
<i>omoplate</i>		1	1
<i>sternum</i>	2	1	3
<i>radius</i>		1	1 ¹
<i>côtes</i>		7	7
<i>colonne cervicale</i>		4	4
<i>colonne dorso-lombaire</i>	6	3	9
<i>bassin</i>	7	3	10
<i>fémur</i>	4		4
<i>tibia</i>	1		1
		2	
<i>métastases pulmonaires</i>	9	21	30
<i>métastases hépatiques</i>	3	2	5

On peut remarquer que les localisations osseuses proches du corps thyroïde, comme le crâne et le sternum sont spécialement fixantes; mais les métastases au niveau de la colonne dorso-lombaire, du bassin et

du fémur, aussi; il est donc bien difficile, avec ces chiffres épars d'établir une théorie pour suggérer qu'une voie de migration favorise plus ou moins la migration des métastases fixantes (51-53).

La fixation au niveau des métastases pulmonaires n'est pas souvent obtenue: 9 fois sur 30 cas. DARGENT (56) notait d'ailleurs que leur faible volume permet rarement une fixation suffisante pour être traitées par l'iode 131. D'autre part elles sont souvent très sensibles à l'administration du traitement freinateur: CRILE (39), TUBIANA (165) et DARGENT (56) retiennent à l'actif de cette thérapeutique seule un bon nombre de stabilisations de longue durée.

3) En fonction de la répartition des lésions:

métastases osseuses	fixantes	total
unique	4	6
multiple	6	8
	dont 4 fois 1 os	
	dont 1 fois 2 os	
	dont 1 fois 3 os	
avec métastases pulmonaires fixantes	4	9
avec métastases pulmonaires non fixantes	1	
avec métastases pulmonaires fixantes et	1	
métastases hépatiques fixantes		3
avec métastases pulmonaires non fixantes	1	
et métastases hépatiques fixantes		
métastases pulmonaires isolées	3	16
métastases pulmonaires avec		
métastases hépatiques fixantes	1	1

On ne peut rien conclure des observations recueillies. L'existence de métastase pulmonaire ou hépatique non fixante ne semble pas gêner la fixation dans l'os.

Les métastases osseuses isolées fixent quatre fois sur six; lorsqu'elles sont multiples le plus souvent une seule localisation est fonctionnelle.

4) En fonction de l'histopathologie:

Type histopathologique	Nombre de malades avec métastases fixantes	nombre total de cas
vésiculaire	3	5
trabéculaire	4	10
trabéculo-vésiculaire	8	14
papillaire mixte	2	6
anaplasique	2	5
inconnu	2	6

Le type histopathologique est celui de la tumeur thyroïdienne primitive, ce qui ne permet pas d'en déduire celui des métastases. Les formes vésiculaires et trabéculaires ont plus volontiers des métastases captantes, mais il est important de signaler deux formes anaplasiques qui ont des métastases osseuses fixantes d'emblée.

Pour TUBIANA et VALLEE (163) de même que pour DARGENT (53) les formes vésiculaires représentent la moitié des cas de métastases fonctionnelles; pour HUGUES (94-95) la diffusion métastatique des structures vésiculaires est toujours fixante.

5) En fonction de l'âge et du sexe:

(C'est manifestement entre 50 et 70 ans que la fixation est la plus fréquente, ce qui avait été noté par DARGENT (53) et par TUBIANA (163).

En ce qui concerne le sexe nous remarquons que 5 hommes sur 11 et 16 femmes sur 34 présentent des métastases fonctionnelles.

6) Les métastases sécrétantes:

Bien que les métastases des cancers thyroïdiens aient souvent une structure histologique très différenciée, il est exceptionnel qu'elles puissent devenir autonomes et qu'elles soient responsables d'un tableau d'hyperthyroïdie.

Nous n'avons aucune observation personnelle de ce genre et l'analyse de la littérature ne révèle que onze observations publiées (66-84-125-156) que nous avons déjà citées au chapitre clinique.

Ces métastases se comportent comme du tissu autonome, non activé par T.S.H.

Les données biologiques montrent:

- un excès d'hormones, avec sécrétion préférentielle de T_3 dans les observations de SUNG (156) et de MORNEX (125).
- la fixation massive et élective du radio-iode dans la métastase.
- l'absence de freinage par la triiodothyronine étudiée sur la métastase.
- la fixation très faible dans le tissu thyroïdien en place.
- la démonstration de l'inhibition fonctionnelle du tissu éteint par sa

réhabilitation sous l'effet des injections de T.S.H. ou après traitement radio-isotopique de la métastase.

- Enfin DUNN (66) a montré, à partir d'une biopsie de métastase osseuse hypersécrétante, que la structure de thyroglobuline du tissu métastatique était différente de celle contenue dans la thyroïde normale.

ETUDE BIOLOGIQUE DU CANCER THYROÏDIEN

A/ LA SCINTIGRAPHIE THYROÏDIENNE

1) Avant intervention sur le corps thyroïde,

la tumeur va se manifester par l'existence de zones, uniques ou multiples d'hypofixation, le plus souvent mal définies, reproduisant l'extension de l'infiltration néoplasique. Ceci, parce que le tissu cancéreux a, en général, un pouvoir de fixation inférieur au tissu normal qui l'entoure.

Cette technique a ses limites: il est impossible de réaliser une scintigraphie lorsque la fixation est trop basse, et il est difficile de mettre en évidence une tumeur qui a un pouvoir de fixation normal, ou une tumeur trop petite, de diamètre inférieur à un centimètre.

Tous nos malades explorés, avant intervention, présentaient une hypofixation sous la forme, soit d'un trou plus clair, soit d'une lacune marginale, soit d'une amputation d'un lobe, soit au maximum d'une amputation de tout un lobe; en particulier chez 2 de nos malades qui présen

taient des localisations métastatiques révélatrices, la scintigraphie thyroïdienne a révélé une zone d'hypofixation dans le corps thyroïde normal cliniquement.

2) Après intervention sur le corps thyroïde,

la scintigraphie montre que le parenchyme restant est normalement fonctionnel; c'est ainsi qu'après thyroïdectomie totale on constate qu'il existe souvent un résidu fonctionnel: CATZ et PETIT (29) retrouvent du tissu thyroïdien chez 14 sujets sur 15 après thyroïdectomie totale. REDON et PEREZ (139), DARGENT (53-54) ABBES et LEBRETON (2), TUBIANA (128) et Mac COWEN (116) signalent la même chose.

Chez 15 de nos malades sur 33 ayant subi une thyroïdectomie on a pu mettre en évidence des résidus thyroïdiens fonctionnels gênants pour l'exploration des métastases.

3) Dans le cas particulier du cancer thyroïdien avec hyperthyroïdie de type basedowien,

la cartographie montre constamment, sur un fond d'hyperplasie captante une zone froide qui peut donner une image arrondie bien délimitée, ou se marquer par un éclaircissement plus flou. Seul le cas de PIERON (129) avec une fixation intense et homogène ne laissait pas soupçonner le nodule de 15 millimètres découvert plus tard à l'autopsie.

Dans le cas du cancer thyroïdien avec adénome toxique éteint l'épreuve de stimulation à la T.S.H. prend un intérêt considérable; puis-

qu'en démontrant l'effet de réhabilitation du parenchyme éteint, elle permet de cerner les contours des territoires néoplasiques hypocaptants.

B/ LA COURBE DE FIXATION

La courbe de fixation de l'iode mesurée à la 2^o, 4^o, 6^o et 24^o heure peut montrer:

- le plus souvent un aspect normal,
- un abaissement des valeurs maximales,
- exceptionnellement une courbe d'hyperfixation dans les formes particulières de cancer avec hyperthyroïdie.

CANAVESE (26) trouve une courbe de fixation normale dans 46% des cas, et dans 34% des cas une hypofixation sans signe biologique d'hypothyroïdie.

LAHNECHE (104) se référant à l'expérience du centre LÉON BERARD constate l'euthyroïdie dans un tiers des cas et une hypofixation chez un dixième de ses malades.

C/ LA FONCTION THYROÏDIENNE

peut être appréciée grâce aux paramètres biologiques classiques: iodémie protidique, cholestérolémie, dosage de T_3 et de T_4 et par la fraction organique iodée du sérum, insoluble dans le butanol, correspondant au composé X que TATA et collaborateurs (158) ont mis en évidence dans le sérum de malades présentant des cancers métastatiques.

Ce composé n'a pas été recherché chez nos malades.

LAHNECHE, DARGENT et BERGER (104-105) l'ont retrouvé dans 34 cancers sur 136 pour lesquels la recherche a été réalisée; sur ces 34 cancers, 20 s'accompagnaient de métastases.

L'euthyroïdie est pratiquement constante, nous l'avons observé chez 43 malades. 4 présentaient des signes biologiques classiques de l'hyperthyroïdie, confirmant le tableau clinique.

LAHNECHE (104) signale l'enthyroïdie biologique dans un tiers des cas et un abaissement du P.B.I. dans un sixième des cas

Après thyroïdectomie totale nous n'insisterons pas sur l'hypothyroïdie obtenue, corrigée en permanence par l'opothérapie, celle-ci n'étant interrompue que pour les périodes d'examen radio-isotopiques.

LES EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES

A/ LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

On pourrait s'attendre, puisque le cancer thyroïdien est ostéolytique, à ce que la destruction du tissu osseux libère du calcium et du phosphore dans les liquides interstitiels, et entraîne hypercalciurie, voire hypercalcémie, et accessoirement hyperphosphaturie. En réalité il existe une discordance très nette entre le taux de la calcémie et l'étendue de l'ostéolyse radiologique.

La calcémie est pratiquement toujours normale alors que les

radiographies du squelette peuvent révéler des destructions osseuses considérables. RYCKEWAERT (142) donne une fréquence de l'hypercalcémie dans les cancers ostéolytiques de 10 à 20%, avec prépondérance pour le cancer du sein.

La calciurie, la phosphorémie, les phosphatases alcalines, l'hydroxyprolinurie et la citrémie sont restées dans les limites de la normale.

BI LES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES LIEES A LA LOCALISATION

particulière d'une métastase

- L'insuffisance hépatique que nous avons observé dans deux cas de métastases hépatiques, avec ses critères habituels sur lesquels nous n'insisterons pas.

- Beaucoup plus originale est l'observation d'une atteinte destructive de la région sellaire avec retentissement sur la fonction hypophysaire, qui a déjà fait l'objet d'une publication de GUINET, ROUSSET, BRIERE (82) on retrouve dans la littérature un seul autre exemple analogue celui de JOHNSON (99).

Observation F 154/5 72 ans:

goitre ancien ayant subi une thyroïdectomie subtotale D. et totale G avec curetage ganglionnaire en Octobre 1970, pour modification de volume et apparition d'adénopathies: cancer anaplasique.

radiothérapie conventionnelle complémentaire; début Septembre 1971: apparition de troubles oculaires avec ptosis de paupière gauche, puis ophtalmo-

plégie totale droite, paralysie du III et du VI gauche.

Radiographie du crâne : ostéolyse avec lacune osseuse intéressant la base du crâne, le sphénoïde et la selle turcique.

Scintigraphie avec balayage corporel : moignon thyroïdien droit et foyer de fixation sur la selle turcique. 2^e foyer sur le sternum.

L'étude du comportement de l'hypophyse a montré : une conservation du cycle nyctéméral des corticoïdes plasmatiques, avec intégrité de la réponse à la métopyrone mais le test à la lysine vasopressine s'est révélé négatif ; un taux normal des gonadotrophines urinaires et une absence de modification de GH au cours des tests dynamiques, mais leur signification chez une femme de 72 ans cachectique est difficile à apprécier ; une discrète hypothyroïdie : P.B.I. à 2,2 µg/100 ml, T_4 à 3,9 µg/100 ml, T_3 Triosorb à 26%, avec des taux de T.S.H. constamment en dessous de 2 µu/ml, absence de réponse à l'injection de T.S.H.

L'exploration ne permet pas de conclure formellement mais il semble bien que l'hypophyse ne soit pas intacte.

C/ LES EXAMENS DE SURVEILLANCE

tels que numération globulaire, formule leucocytaire, myélogramme au besoin, trouvent leur intérêt chez les malades traités par l'iode radioactif, pour déceler d'éventuelles anomalies.

Le dosage de TSH permet soit de prouver l'efficacité du traitement freinateur, soit, à l'arrêt de celui-ci de mettre en évidence la sécrétion de TSH.

ETUDE THERAPEUTIQUE

Le traitement des métastases ne peut être dissocié de l'ensemble du traitement du cancer thyroïdien. Les possibilités thérapeutiques sont avant tout chirurgicales: en effet la thyroïdectomie totale est le geste nécessaire pour rendre possible le traitement des métastases par l'iode 131 ; elles sont aussi radiothérapiques et il s'y ajoute l'hormonothérapie.

Pour pouvoir établir des comparaisons la meilleure solution serait d'entreprendre un essai thérapeutique fondé sur un synchronisme d'application d'une méthode; mais devant un malade qui souffre ou présente des troubles fonctionnels graves il n'est pas question d'appliquer un protocole mais de soulager.

Dans la mesure du possible le principe suivant a été adopté: chercher à obtenir par la chirurgie et/ou l'iode 131 l'athyroïdie ou "la carte blanche scintigraphique du cou" puis établir le taux de fixation de la métastase et utiliser l'irradiation métabolique. Méthode appliquée aussi par PÉREZ (128), REDON (137), DARGENT (53), TUBIANA (162) et SIMONIN (151).

Nous envisagerons tout d'abord le traitement systématique de freinage qui a son intérêt tout au long du schéma thérapeutique, puis la conduite à tenir d'une part vis à vis du corps thyroïde, d'autre part vis à vis des métastases. Nous terminerons par les données récentes sur la chimiothérapie.

A/ L'HORMONOTHERAPIE.

Il peut sembler paradoxal de commencer ce chapitre par cette thérapeutique mais sa mise en route systématique doit se faire le plus tôt possible. En effet le traitement hormonal a un double intérêt:

- d'une part il permet d'éviter une poussée évolutive métastatique sous l'influence d'une stimulation excessive de T.S.H. libérée par la suppression du corps thyroïde.
- d'autre part il assure la correction de l'insuffisance thyroïdienne secondaire au traitement chirurgical et/ou isotopique.

Les possibilités d'influencer favorablement les cancers thyroïdiens par les extraits thyroïdiens sont connues depuis longtemps: c'est DUNHILL (65) qui a montré le premier l'hormonodépendance de certains cancers différenciés. Puis BALME (7-8), CRILE (39), MALOOF (120), THOMAS (159) MONSAINCEON (124), TUBIANA (138) ont confirmé cette hormonodépendance en rapportant des observations qui ne laissent aucun doute sur l'intérêt de cette thérapeutique.

BALME (8) a obtenu par la thyroxine des réactions très favorables sur les métastases pulmonaires d'un cancer bien différencié résistant à l'iode 131 .

Cependant il existe peu de séries permettant de préciser de façon claire, les véritables possibilités de cette hormonothérapie, étant donné la fréquence avec laquelle elle est associée à d'autres thérapeutiques.

La série la plus instructive est celle de CRILE (40) groupant

19 malades atteints de métastases de cancer papillaire: sous l'effet des extraits thyroïdiens à fortes doses 12 ont présenté soit un arrêt de l'évolution, soit une régression des métastases. La survie moyenne de ces 12 cas fut de 11 ans.

Les succès remarquables de l'hormonothérapie substitutive continue signalés par THOMAS (159) et par CRILE (40) concernent presque toujours des lachers de ballons pulmonaires. DARGENT (50) et TUBIANA (138) estiment que des résultats favorables peuvent être obtenus par l'hormonothérapie seule, en particulier sur les métastases pulmonaires non fixantes.

En pratique la thyroxine ou la triiodothyronine seront prescrites à doses suffisantes pour ramener à des taux indosables la T.S.H. circulante: 0,3 à 0,4 mg/jour de thyroxine ou 100 µg de triiodothyronine.

Pour tout nouveau bilan isotopique la thyroxine est arrêtée un mois avant, la triiodothyronine 8 jours avant. Le traitement sera repris 8 jours après l'administration d'une dose thérapeutique.

B/ ATTITUDE THERAPEUTIQUE VIS A VIS DU CORPS THYROÏDE

1) La chirurgie:

a) Principes

Si la thérapeutique chirurgicale du cancer thyroïdien ne se discute pas, l'étendue de l'intervention ne fait pas l'unanimité:

WOOLNER, BEAHRS, et AL (175) pensent que la chirurgie économique donne des résultats analogues à ceux de la chirurgie radicale; BLOCK (14) affirme

que la thyroïdectomie totale ou quasi totale associée à une lymphadénectomie cervicale ont presque éliminé la nécessité d'une intervention pour récurrence.

Lorsqu'il existe des métastases le problème ne se pose pas et les divergences disparaissent: la présence de métastases est un argument formel pour que la thyroïdectomie soit la plus totale possible.

La nécessité de la thyroïdectomie totale semble évidente lorsque l'on sait que certaines métastases ne pourront être découvertes par l'exploration isotopique qu'après l'excision de tout le tissu thyroïdien comme l'ont montré POCHIN (131), HENK (91), CLARK, WHITE et RUSSELL (31).

DEPLANTE (60) admet même que plus l'excision est large, plus les chances de nouvelles métastases sont minimes.

b) Indications:

Lorsqu'il s'agit de métastases révélatrices ou contemporaines, quelle que soit l'allure clinique du cancer thyroïdien, la thyroïdectomie chirurgicale doit être totale avec exploration des aires ganglionnaires et évidemment cervical si nécessaire.

Lorsqu'il s'agit de métastases secondaires la totalisation peut être réalisée soit par une réintervention s'il y a eu thyroïdectomie partielle auparavant, soit par une dose d'iode 131 que l'on réserve aux cas où les résidus sont de faible volume.

c) Complications:

La thyroïdectomie totale n'est pas dénuée d'inconvénients tels que la paralysie récurrentielle et la paralysie des dila-

tateurs évaluées par DARGENT (55) de 5 à 20%.

ABBES et LEBRETON (2), REDON (137) et TUBIANA (138) estiment que le risque récurrentiel peut être annulé par une technique rigoureuse. La recherche systématique du nerf permet facilement sa découverte et semble être le meilleur moyen d'assurer son intégrité. Sa blessure accidentelle est aussi fréquente dans la thyroïdectomie subtotale que dans la totale d'après LINDSAY (in 138) et REDON (137).

L'hypoparathyroïdie est une complication beaucoup plus sérieuse de la thyroïdectomie totale: évaluée jusqu'à 27% par Mac KENZIE (118) et 34,1% par RUSSELL (31) pour les déficits temporaires. Les déficits permanents ne représentent que 12,5% pour RUSSELL (31), 12,8% pour CLARK et IBANER (32), 2 cas sur 35 thyroïdectomies totales pour REDON et TUBIANA (137), 1 cas sur 12 thyroïdectomies totales pour CANAVESE (26).

Dans notre série sur 26 thyroïdectomies totales et sept réinterventions pour totaliser une thyroïdectomie partielle nous n'avons observé que deux cas d'hypoparathyroïdie dont une seule permanente après un an, mais très bien tolérée sous traitement substitutif.

Il existe un autre risque post opératoire concernant les métastases c'est le danger d'une poussée évolutive rapide et brutale survenant après l'exérèse totale, confirmant l'hormonodépendance, nous avons observé ainsi une flambée métastatique pulmonaire chez un de nos malades.

DARGENT (50) signale même une aggravation rapide par simple ligature des pédicules artériels thyroïdiens.

d) Surveillance

Elle se fait d'une part, par l'exploration radioisotopique juste après l'intervention puis régulièrement tous les 3 ou 6 mois, d'autre part sur le dosage de T.S.H. (121).

L'exploration par le radioiode après la thyroïdectomie permet de savoir s'il existe des résidus thyroïdiens fonctionnels qu'il faudra stériliser, ou si l'on a obtenu "la carte blanche cervicale".

Puis, chaque fois que le malade est revu, une scintigraphie thyroïdienne est réalisée pour rechercher une éventuelle plage de fixation cervicale correspondant à une récurrence.

Le dosage de T.S.H., après la thyroïdectomie totale, montre une augmentation importante qui sera freinée par la mise en route du traitement hormonal.

2) L'iode radioactif:

a) Principes.

Les bases du traitement par l'isotope sont liées à l'affinité du tissu thyroïdien pour ce corps radioactif. Cette avidité varie très largement selon le type histologique du cancer thyroïdien, comme l'ont établi FITZGERALD et FOOTE (70). D'une façon générale la tumeur qui a une structure orthoplasique aura le maximum de chances de capter l'iode 131 ; cependant ceci n'a pas de valeur absolue comme le signale DESAIVE (61). Des cancers orthoplasiques ne fixent pas l'iode et inversement des cancers peu ou pas différenciés en sont capables.

D'autre part l'intensité de la fixation n'est pas toujours parallèle à la radiosensibilité de la tumeur qui va subir le rayonnement de l'iode 131 .

b) Indications et doses.

Les indications de l'iode 131 dans le traitement des cancers thyroïdiens doivent être limitées comme l'avaient montré RAWSON et collaborateurs (135) en 1951. Pour LAHNECHE (104) elles sont exceptionnelles et peuvent être discutées:

- dans les formes tumorales inopérables,
- à titre complémentaire d'une exérèse chirurgicale insuffisante,
- en cas de cancer avec hyperthyroïdie.

L'iode 131 est donc utilisé le plus souvent en association avec la chirurgie pour détruire le tissu fonctionnel résiduel.

On peut adopter deux schémas:

- soit de petites doses de 10 à 30 mCi administrées à 2 ou 3 mois d'intervalle.
- soit une forte dose d'emblée 50 à 100 ou 150 mCi.

Pour WOOLMAN (p. 26) 250 mCi représentent la quantité maximum que l'on peut atteindre sans inconvénients; c'est cette seconde méthode qui est la plus généralement suivie.

c) Complications.

Quelques accidents mineurs peuvent être observés:

- réaction pharyngée avec douleurs, sécheresse de la bouche,

- réaction laryngée entraînant une légère dysphonie, parfois même une dyspnée,
- état nauséux, érythème cervical.

d) Résultats personnels.

Les trois malades atteints de métastases contemporaines ont tous subi une thyroïdectomie totale.

La carte blanche scintigraphique du cou n'avait pas été obtenue par la chirurgie seule; chez 11 de nos malades, une dose d'iode radioactif variant de 25 à 150 mCi a été administrée pour totaliser.

Une seule malade, âgée de 77 ans, n'a pu subir d'intervention du fait de l'extension et de l'état général; elle a reçu deux doses successives d'iode 131 qui ont stabilisé l'évolution pendant 18 mois.

Sur les 20 malades présentant des métastases secondaires:

- 2 avaient subi une thyroïdectomie totale auparavant,
- 18 avaient subi une thyroïdectomie partielle; chez 7 d'entre eux, une réintervention a été pratiquée, complétée quatre fois par une dose d'iode radioactif; 11 n'ont pas été réopérés et ont reçu une dose d'iode 131 variant de 50 à 150 mCi

3) La radiothérapie externe:

a une place très réduite par rapport à la chirurgie et à l'iode 131 . Elle serait même contreindiquée dans certaines formes différenciées qu'elle risque de transformer en indifférenciées d'après CRILE.

Les résultats en fonction des modalités de l'irradiation n'ont fait l'objet que de peu de publications: avec la radiothérapie seule, STANTON

donne (in 151) 32% de survie à un an; pour HEISSEN (in 151) il n'y a aucune survie à 7 ans.

En fait l'irradiation externe n'a d'intérêt que dans certaines circonstances:

- pour les formes anaplasiques infiltrantes, le cobalt permet souvent, à doses relativement faibles, sur un grand volume cervico-médiastinal, une regression spectaculaire de la tumeur (67). C'est d'ailleurs ce que nous avons observé dans 3 cas de cancers anaplasiques.
- lorsqu'il existe une compression tumorale oesophagienne et trachéale surtout, la radiothérapie est susceptible d'apporter un soulagement rapide au malade.
- elle peut être un traitement d'appoint de l'acte opératoire s'il persiste des adénopathies cervicales, ou s'il s'agit de formes inopérables; il est certain que dans ce cas les lésions ne disparaissent pas mais on peut obtenir une diminution de volume de la tumeur et une amélioration des signes fonctionnels.

Pour TUBIANA et LACOUR (165) l'irradiation externe s'impose lorsque l'exérèse chirurgicale a été macroscopiquement incomplète, et elle mérite d'être discutée même après intervention macroscopiquement satisfaisante chez les sujets de plus de 45 ans pour lesquels le pronostic est moins bon.

Un essai thérapeutique de l'O.E.R.T.C. est actuellement en cours pour juger de la place de la radiothérapie externe systématiquement chez les sujets de plus de 45 ans.

C/ ATTITUDE THERAPEUTIQUE VIS A VIS DES METASTASES

Les métastases peuvent être accessibles à un traitement efficace disposant de plusieurs armes: l'irradiation métabolique, la radiothérapie externe et la chirurgie.

1) L'iode radioactif.

Il s'agit d'une thérapeutique spécifique qui a transformé le traitement des métastases.

a) Principes d'utilisation.

Ils s'appuient sur le potentiel fonctionnel des métastases et sur leurs possibilités d'induction. Dès 1942, KESTON et PALMER, notent dans un article de SCIENCE que l'iode 131 se fixe dans les métastases thyroïdiennes; notion qu'ils ont utilisée en premiers en vue d'un traitement par l'isotope LEITER, SEIDLIN, MARINELLI (110-146) en 1946.

Mais il est rare que les métastases fixent l'iode à une concentration suffisante d'emblée: en effet sur 25 cancers métastatiques étudiés par TRINNELL, MARINELLI, PEACOCK et RAWSON (135) un seul fixe l'iode 131 .

COLIETZ (33) sur 54 cas de cancer avec métastases pulmonaires ne peut entreprendre un traitement valable par l'iode radioactif que 15 fois. Pour pouvoir étendre le champ d'application du traitement par l'isotope aux formes non fixantes il faut chercher à provoquer le caractère fonctionnel des métastases.

b) Procédés d'induction.

TRINNELL et collaborateurs (134) en même temps que

SEIDLIN, ROSSMAN, OSHRY et SIEGEL (147) proposent pour augmenter les possibilités de fixation des métastases: la suppression du parenchyme thyroïdien par la thyroïdectomie totale, les doses massives de TSH, ou le traitement prolongé par les antithyroïdiens de synthèse.

TRUNNELL (134) par ces moyens augmente de 1 à 9 le nombre de cancers métastatiques justiciables d'un traitement par l'iode radioactif. DOBYNS et MALOOF (62) constatent une action favorable de l'iode 131 chez 10 malades sur 50 qui avaient une thyroïdectomie totale et présentaient des métastases. RAWSON et collaborateurs (133) utilisent l'association thyroïdectomie totale et thiouracile qui augmente la captation de l'iode 131 par les lésions métastatiques 21 fois parmi 35.

SHELIN et MILLER (149) utilisent comme moyen adjuvant de stimulation la TSH à la dose de 10 Unités par jour en injections intra musculaires pendant trois jours ou en perfusions durant 18 heures.

CATZ et collaborateurs (29) préconisent l'administration contrôlée de TSH à la dose de 100 Unités par jour après arrêt de l'hormonothérapie; souvent l'induction n'apparaît qu'après au moins 400 ou 500 unités. C'est cette méthode qui sera la plus largement utilisée par la suite.

Pour DARGENT (48-54) la TSH exogène, mal tolérée dans 25% des cas parce que constituée d'une albumine d'origine bovine, peut rapidement induire l'activité désirée.

Avec l'identification et la synthèse du TRH, SAMAAH et collaborateurs (143) ont pensé que cette hormone pourrait être idéale pour stimuler la fixation de l'iode 131 dans les métastases.

En fait leurs recherches sont assez décevantes: la fixation d'iode 131 obtenue après administration de TRH, quelque soit le protocole utilisé, n'est guère plus élevé qu'avant.

c) Le lithium.

L'action du lithium dans le maintien de la captation des iodures et dans le blocage de l'iode fixé, mise en évidence par SEDVALL (145) en 1968 a conduit BRIERE et collaborateurs (20) et ROBBINS (76) à l'utiliser dans le traitement des métastases captantes en association à l'iode 131 pour augmenter l'irradiation tumorale. L'association lithium-iode 131 a permis à ces auteurs de constater que le comportement des métastases thyroïdiennes fonctionnelles était identique à celui du tissu thyroïdien sain ou basedowien; ils ont obtenu un rehaussement de la fixation et une augmentation de la persistance biologique. Pour BRIERE (20) le gain d'irradiation obtenue justifie l'utilisation systématique du lithium dans le traitement des métastases fonctionnelles.

Le lithium est administré sous forme de gluconate ou de carbonate de lithium après arrêt du traitement freinateur et dosage répété de TSH. Lorsque la sécrétion de TSH est prouvée, le traitement lithié est institué de façon à obtenir une lithiémie suffisante de 0,6 à 1,2 mEq/l.

La dose thérapeutique d'iode 131 sera donnée sous lithium; celui-ci sera poursuivi plusieurs jours après l'administration de la dose.

Six malades ont été traités par l'association lithium-iode 131 : un homme et cinq femmes; il s'agissait dans tous les cas de cancer orthopla-

sique. Les métastases captantes intéressaient deux fois les poumons et l'os, quatre fois les localisations osseuses étaient multiples.

Dans les six cas un rehaussement de la fixation a été obtenue ainsi qu'un gain d'irradiation qui lorsqu'il a pu être calculé était de 50 à 70%.

d) Indications et doses.

Lorsque la fixation dans la métastase est suffisante on peut administrer une dose d'iode radioactif. La dose sera calculée à partir de la formule de MARINELLI : Pour 10 000 rads il faut en microcuries

$$\frac{635 \times M}{F \times T_{eff}}$$

M étant la masse évaluée de la métastase

F la fixation maximum extrapolée

T_{eff} la période effective.

Dans tous les cas le nombre de millicuries administrables est déterminé non par la dose tumeur mais par la dose tolérable par l'organisme total.

Les doses de 500 à 2 000 mCi d'iode 131 par voie buccale préconisées par SEIDLIN et OSHRY (147) en 1948, ne sont plus utilisées habituellement la dose varie de 50 à 150 mCi d'iode 131.

SHELIN et collaborateurs (149) administrent 100 mCi d'iode 131 par mois jusqu'à ce que l'on n'observe plus de fixation. VALLEE et SAVOIE (167) donnent des doses de 100 mCi au maximum, répétées tous les mois.

DARGENT et BERGER (43-46) préconisent des doses de l'ordre de 50 à 100 mCi. Des doses itératives d'iode 131 seront administrées jusqu'à la disparition des capacités de fixation des métastases. Les doses totales se trouvent entre 500 et 1 000 mCi.

CANAVESE (26) ne dépasse pas 300 ou 400 mCi; BEIERWALTES et HAYNIE (90) se limitent à 350 mCi; mais DARGENT (53) a atteint 1100 mCi.

Il est en effet le plus souvent impossible d'obtenir d'emblée une stérilisation de la métastase, parce que au sein d'une même masse tumorale la fixation n'est pas homogène: on est en présence de multiples foyers dont les capacités de fixation varient et jouent les uns par rapport aux autres un rôle de compétition.

e) Les complications.

Pour DOBYNS et MALDOF (62) même les fortes doses ne provoquent pas de troubles graves.

En fait le traitement isotopique peut se compliquer de troubles généraux tels que céphalées, nausées, vomissements, diarrhée, élévation thermique. Chez le femme une aménorrhée peut apparaître.

Mais les dangers essentiels sont représentés par le risque de fibrose pulmonaire comme l'ont signalé RALL et collaborateurs (132) et les troubles sanguins: anémie ou leucopénie sont fréquentes, plus rares et plus sévères sont les leucémies induites par les doses élevées d'iode radioactif comme l'ont rapporté POCHIN (130), COLIE et TUBIANA (34), BRINCKER et collaborateurs (21).

A titre d'exemple voici le calcul effectué par POCHIN (130) permettant d'évaluer l'irradiation sanguine en fonction de la rétention tumorale d'iode radioactif.

Activité administrée	Fixation tumorale	Dose Absorbée	
		sang	tumeur
150 mCi	50% dans 200g	200 rads	14 000 rads
150 mCi	10% dans 10 g	75 rads	13 000 rads
150 mCi	2% dans 8 g	48 rads	12 000 rads
150 mCi	0,4% dans 1 à 6 g	42 rads	12 000 rads

On suppose que la fixation tumorale spécifique reste constante (0,25% par gramme) et que 75 à 80% du tissu tumoral sont détruits à chaque administration. Cet exemple démontre qu'il est hasardeux de donner plus de 150 mCi pour une première dose thérapeutique.

f) Résultats personnels.

21 malades présentant des métastases fonctionnelles ont pu être traités:

- 6 malades ont reçu une dose unique variant de 50 à 130 mCi d'iode 131
- 15 malades ont eu des doses itératives:
 - . 4 malades ont eu deux doses soit au total 100 à 300 mCi
 - . 1 malade a eu 3 doses soit au total 400 à 500 mCi
 - . 4 malades ont eu 4 doses soit au total 400 à 500 mCi
 - . 4 malades ont eu 5 doses soit au total 450 à 500 mCi
 - . 1 malade a eu 8 doses soit au total 820 mCi
 - . 1 malade a eu 10 doses soit au total 875 mCi.

g) la surveillance.

Elle est clinique, radiologique et isotopique tous les 3 ou tous les 6 mois.

L'examen clinique et radiologique permet d'évaluer l'amélioration et de rechercher d'éventuelles nouvelles localisations. Les bilans isotopiques montrent si la stérilisation des foyers fonctionnels a été obtenue et peuvent déceler de nouveaux foyers.

L'efficacité du traitement est démontré par la régression des signes cliniques et radiologiques et par la disparition des foyers fixants

L'iode 131 donne des résultats spectaculaires et durables sur les métastases pulmonaires, malheureusement nous en avons peu de captantes, et procure un soulagement et une recalcification importante mais jamais complète pour les métastases osseuses douloureuses.

Nous avons pu observer sur 9 malades présentant des métastases pulmonaires fixantes et traitées par l'iode radioactif six fois une diminution importante des images radiologiques; et sur 17 malades présentant des métastases osseuses uniques ou multiples 10 fois des signes radiologiques de reconstruction osseuse.

Dans presque tous les cas traités par l'iode radioactif nous avons noté une amélioration subjective considérable avec disparition des douleurs et reprise d'une activité chez certains de nos malades.

Lorsque les métastases ne sont pas fixantes et n'ont pas pu être traitées par l'iode 131 on peut avoir recours à la radiothérapie externe et

à la chirurgie beaucoup plus exceptionnellement.

2) La radiothérapie externe.

Avec la radiothérapie conventionnelle ou la cobaltothérapie on recherche surtout l'effet symptomatique sur les métastases douloureuses ou sur les foyers osseux menacés de complications neurologiques.

DARGENT (53) observe d'ailleurs, des améliorations plus subjectives qu'objectives, et un taux de survie non négligeable à 3,5 et 10 ans.

D'autre part lorsque la thyroïdectomie totale, entraîne, du fait de la stimulation hypophysaire brutale, une poussée évolutive de la métastase, l'irradiation externe permet de limiter cette poussée, de calmer les douleurs ou même comme le signale DARGENT (53) de faire cesser des hémoptysies dues à des métastases pulmonaires.

DARGENT (49) remarque aussi que pour les métastases pulsatiles qui tardent toujours à fixer l'iode l'irradiation externe diminue les douleurs et la pulsatilité.

3) La chirurgie.

Elle peut avoir deux buts: soit l'exérèse complète du foyer métastatique, soit la réduction de volume de la métastase accessible à la chirurgie, diminuant ainsi le volume cible à offrir à l'effet de l'iode ¹³¹.

DARGENT (53-54) préconise l'erradication chirurgicale des lésions accessibles et responsables de troubles fonctionnels: scapulectomie pour une métastase volumineuse et douloureuse (53), thoracotomie et exérèse d'une métastase médiastinale (54), néphrectomie pour une métastase rénale (54),

lobectomie pulmonaire et même hépatique (54) si l'état général du malade le permet.

CARNIER et collaborateurs (73) résument ainsi les indications chirurgicales:il faut intervenir:

- sur une métastase non fixante chaque fois que cela est raisonnable,
- sur une métastase d'excérèse facile,
- sur une métastase volumineuse,
- sur une métastase avec troubles fonctionnels sévères comme les métastases vertébrales avec signes neurologiques, pour lesquelles des méthodes de stabilisation ont été proposées (36-169) récemment.

Quatre malades ont bénéficié d'une intervention chirurgicale: ablation d'une tumeur sternale non fonctionnelle chez l'une, sternotomie et excérèse d'une métastase médiastinale chez l'autre; puis traitement complémentaire par l'iode radioactif. Excérèse de deux cas de localisations fémorales.

DE LA CHIMIOOTHERAPIE.

Un seul antimitotique paraît actuellement posséder une certaine efficacité dans le traitement du cancer thyroïdien: c'est l'adriamycine dont les premières études remontent à 1969 (in 27).

COOTLI EB (78) en 1972 publie trois cas de rémission partielle obtenue par l'adriamycine, pour des cancers ayant dépassé le stade chirurgical. En 1974 le même auteur (79) rapporte 11 rémissions partielles sur 30 cas de cancer avec métastases hépatogènes: la réponse est positive à l'adriamycine

dans 38% des cas de métastases pulmonaires et dans 33% des cas de métastases osseuses (79).

D'autres publications récentes montrent la "guérison clinique" de cancer indifférencié avec métastases pulmonaires comme celles de CHIMINES et collaborateurs (30) et de Fiorentino et collaborateur (69); elles sont très encourageantes.

Nous avons utilisé chez trois de nos malades présentant des métastases pulmonaires non fonctionnelles, l'Adriamycine en cure de trois perfusions de 120 mg chacune à trois semaines d'intervalle; une amélioration spectaculaire a été observée dans un cas: disparition de la dyspnée et nettoyage des images radiologiques en lacher de ballons, persistance d'une discrète lymphangite pulmonaire seulement.

Il s'agissait d'un cancer papillaire mixte chez une femme de 65 ans qui actuellement au bout d'un an de recul va bien. Dans les deux autres cas, qui correspondaient à des cancers orthoplasiques, ce fut un échec.

On a eu recours à la radiothérapie et au bout d'un an une seule malade est encore en vie.

En ce moment, un essai de polychimiothérapie associée en cure:

- 1^{er} jour Adriamycine 40 mg/m^2
- 2^e jour Oncovin 1 mg/m^2
- 3^e jour Oncovin 1 mg/m^2
- 4^e et 5^e jour 5 Fluoro-uracile 500 mg/m^2 .

Ce travail est encore trop récent pour permettre de dégager des résultats.

Pour essayer d'illustrer la relative diversité des possibilités thérapeutiques concernant les métastases nous avons résumé dans le tableau II les traitements appliqués aux différentes localisations rencontrées: une localisation sternale a été traitée par la chirurgie seule; deux localisations osseuses et une médiastinale par l'association chirurgie iode radioactif 28 localisations osseuses, neuf localisations pulmonaires et trois localisations hépatiques par l'iode radioactif seul.

T A B L E A U II	METASTASES FIXANTES			METASTASES NON FIXANTES			
	131 I	CHIRURGIE	ORTHOPEDIE	ORTHOP.	CHIR.	RADIOTH.	ADRIAMYCINE
CRANE	6					1	
SELLE TURCQUE							
MAXILLAIRE INF.	1						
CLAVICULE	1						
OMOPLATE							
STERNUM	2				1		
RADIUS							
COTES							
C.CERVICALE				5		3	
C.DORSOLUMBAIRE	6			3			
BASSIN	7			1			
FEMUR		2	2				
TIBIA	1						
PULMONS	9	1				8	3
FOIE	3					2	

ETUDE DU PRONOSTIC

L'existence de métastases à distance grève le pronostic du cancer thyroïdien, mais même dans ce cas, celui-ci reste relativement favorable, par rapport à celui des métastases d'autre origine.

Les exemples ne manquent pas de survie très prolongée: telle cette observation de BERARD d'une survie de plus de 19 ans après exérèse d'une localisation manubriale d'un cancer thyroïdien (in 61), à laquelle s'ajoutent d'autres publications:

<i>Auteurs</i>	<i>survie prolongée de</i>
KNOWLES (101)	28 ans
Mac GEE et WARREN (117)	24 ans
EVERSON et COLE (in 98)	23 ans
IRVING et PAYNE (98)	30 ans
TUBIANA (162)	12 ans
VALTAT (168)	15 ans
LEVI (111)	22 ans
HARNESS (88)	22 ans

Ces observations sont assez exceptionnelles, et si nous considérons les résultats d'une manière globale nous trouvons selon les auteurs:

Auteurs	survie à 5 ans	survie à 10 ans
TUBIANA et PEREZ (164)	35,4%	8,8%
DARGENT (métastases osseuses)	18 %	7,6%
RUSSELL (141)	33 %	
FRANSSILA (71)	25 %	
MEDINA et ELLIOTT (122)	20 %	
CANAVESE (26)	16,7 %	

Nos résultats sont tout à fait concordants 36 % de survie à 5 ans, 14,7 % à 7 ans; à partir de nos 47 cas nous avons:

- 1 décès post opératoire précoce par insuffisance respiratoire.
- 2 malades perdus de vue au cours de la première année.
- 6 malades pour lesquels nous n'avons qu'une année de recul.
- 2 malades qui au bout de deux ans vont bien.
- actuellement 2 malades sont encore en vie au bout de 5 ans, 1 malade au bout de 7 ans, et 1 au bout de 14 ans.

Certains éléments viennent modifier le pronostic; nous avons essayé de les analyser.

1) Pronostic en fonction de l'âge.

DARGENT (53), DESAIVE (61), TUBIANA (164) et HARNESS (88-89) estiment que les formes les moins favorables sont celles des malades de plus de 40 ans. LEEPER (109) observe sur huit malades de moins de 40 ans 1 décès, par contre sur 17 malades de plus de 40 ans un seul bon résultat, avec 10 ans de recul.

Le nombre de malades répartis par tranches d'âge est trop faible pour permettre une expression statistique des résultats. Cependant le tableau suivant montre que les chances de survies des malades de 20 à 40 ans sont plus grandes.

AGE	survie à 1 an	2 ans	3 ans	5 ans	7 ans
20 à 29 ans	2/2	2/2	1/1	1/1	1/1
30 à 39 ans	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
40 à 49 ans	7/8	4/6	3/5	3/5	1/4
50 à 59 ans	7/9	5/8	3/8	2/8	0/8
60 à 69 ans	15/17	11/16	7/16	6/16	2/15
70 à 79 ans	4/5	2/4	0/4	0/4	0/4
80 à 89 ans	1/2	0/1	0/1	0/1	0/1

2) Pronostic et résultats en fonction du sexe :

Alors que pour le cancer thyroïdien en général, la chance de survie est trois fois plus élevée chez la femme que chez l'homme (26-53) ce fait n'est pas évident lorsqu'il existe des métastases.

Pour DARGENT (53) la chance de survie à 5 ans est de 18% pour les deux sexes, à 10 ans elle est légèrement supérieure pour les femmes. Nous avons trouvé de meilleurs résultats chez les femmes puisqu'à 5 ans 12 femmes sur 28 sont encore en vie, alors qu'il ne reste qu'un homme sur six.

SEXE	survie à 1 an	2 ans	3 ans	5 ans	7 ans
Hommes	7/10	5/9	1/7	1/6	0/6
Femmes	30/34	20/29	14/29	12/28	5/28

3) Pronostic en fonction de la localisation et de la répartition des métastases:

D'après DARGENT (53) et DESAIVE (61) les métastases osseuses sont toujours d'un pronostic fatal, ce qui n'est pas le cas pour certaines métastases pulmonaires, mais l'échéance de la mort est souvent lointaine.

HARNESSE et collaborateurs (88) observent sur 36 cas de cancer métastatique un meilleur pronostic des localisations pulmonaires, peut-être parce qu'elles correspondent à des cancers thyroïdiens papillaires.

En faveur du pronostic plus favorable des métastases pulmonaires, les survies très prolongées, jusqu'à 30 ans (98), dont nous avons parlé au début de ce chapitre et qui correspondent pratiquement toujours à des métastases pulmonaires.

PEREZ et TUBIANA (128) notent que 43 % de leurs malades atteints de métastases pulmonaires fixantes ont atteint ou dépassé une survie de 12 ans alors que 26% seulement des malades porteurs de métastases osseuses ont eu un survis de 7 ans.

TUBIANA (165) semble expliquer la différence de pronostic en-

tre métastase osseuse et pulmonaire par des modes de dissémination différents: origine lymphatique pour les métastases pulmonaires, origine hémato-gène pour les métastases osseuses, sauf peut être pour les localisations de la base du crâne et du sternum qui résulteraient d'une dissémination lymphogène avec propagation de continuité, et il constate le meilleur pronostic des disséminations lymphogènes.

Mais LAMY et HARTEMANN (106) à propos de 35 observations de métastases thoraciques notent 63% de décès au cours de la première année.

DARGENT (53) remarque que les métastases osseuses isolées ont un bien meilleur pronostic que les formes multiples, mais au cours de l'évolution il est bien rare de ne pas voir apparaître d'autres localisations. Nos résultats personnels sont exprimés dans le tableau suivant

Localisation: Survie à 1 an 2 ans 3 ans 5 ans 7 ans

Métastases osseuses

isolées	6/6	3/6	1/5	1/5	1/5
multiples	6/7	5/7	3/6	3/6	0/5
plus métastases pulmonaires	7/8	7/8	6/8	4/8	2/8
plus M. pulmonaires et hépatiques	2/3	2/3	1/3	1/3	0/3

Métastases pulmonaires

isolées	6/9	2/5	0/5	0/5	0/5
plus ganglions médiastinaux	9/9	5/7	3/7	3/7	1/6
plus métastases hépatiques	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

Ils ne permettent de tirer de conclusions.

4) Pronostic en fonction de l'histologie:

Comme nous l'avons déjà noté le type histologique du cancer thyroïdien ne détermine pas forcément celui de ses métastases, cependant certaines corrélations peuvent être faites.

LEEPER (109) remarque que les cancers folliculaires avec métastases sont de meilleur pronostic que les cancers papillaires avec métastases, surtout chez les malades de plus de 40 ans. Pour HARNESS (88) ce sont les formes folliculaires et papillaires qui donnent les meilleurs succès thérapeutiques, mais le pronostic est d'autant plus favorable qu'il s'agit d'un malade de moins de 40 ans. CROCKER (41) estime que le cancer papillaire avec métastase a un potentiel léthal supérieur chez les malades de plus de 40 ans. D'après ces auteurs il semble que les deux facteurs, âge et histologie soient intriqués pour conditionner le pronostic.

DARGENT n'établit aucune corrélation entre le pronostic des métastases osseuses et l'histologie de la tumeur primitive du fait des possibilités de différenciation extrême des localisations secondaires.

Nos résultats, qui encore une fois ne peuvent être exprimés en pourcentage, montrent que les formes trabéculovésiculaire et papillaire mixte ont à cinq ans un meilleur pronostic, mais on peut remarquer que sur les cinq cancers anaplasiques, de notre série, un malade a eu une survie de sept ans.

Histologie	survie à	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	7 ans
vésiculaire 5		3/4	2/3	0/1	0/1	0/1
trabéculaire 10		9/10	7/9	3/9	2/9	0/9
trabéculovésiculaire 14		11/13	7/11	5/11	4/11	0/10
papillaire mixte 7		6/7	4/5	3/5	3/5	2/4
anaplasique 5		4/5	2/5	1/5	1/5	1/5
indéterminé 6		4/5	3/5	3/5	3/5	2/5

5) Pronostic en fonction de la possibilité de fixer l'iode radioactif :

De nombreuses observations témoignent de la valeur de l'iode 131 dans le traitement des cancers métastatiques.

MALLOF (120), SHELIN (149), CATZ (29), COLIEZ (33), LAVAL (108), TUBIANA (162-163), SIMONIN (151) et DARGENT (53) considèrent que les métastases fonctionnelles ont un bien meilleur pronostic; ainsi VALLEE (163) observe à 5 ans 13 malades vivants parmi 25 porteurs de métastases fixantes et un malade vivant sur 17 dont les métastases n'étaient pas fixantes. TUBIANA (162) note à 5 ans 53% de survie et à 10 ans 23% de survie pour les métastases captantes alors que pour les non captantes il n'a aucun survivant à 5 ans.

LAHNECHE (104) suit à 5 ans 18 malades sur 24 avec métastases fonctionnelles et à 10 ans 12 malades sur 15.

DARGENT (53) étudie le risque de mort par le cancer au cours de la première année trouve:

- 6 décès sur 33 malades présentant des métastases fonctionnelles;
- 19 décès sur 35 malades présentant des métastases non fonctionnelles.

Les résultats obtenus selon les auteurs sont résumés dans le tableau suivant.

Auteurs	survie des malades avec métastases fonctionnelles	
	à 3 ans	à 5 ans
MALDOF (120)	34%	
SHELIN (149)	50%	
CATZ (29)	55%	
BLAND (112)	67%	
VALLEE (163)	69%	
TUBIANA (162)		53%
LAHNECHE (104)	83%	

Nos résultats vont dans le même sens:

Nombre de malades avec	survie à	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	7 ans
métastases fixantes		19/20	16/18	12/16	10/15	4/15
métastases non fixantes		18/24	9/20	3/20	3/19	1/19

L'analyse des éléments conditionnant le pronostic des métastases aboutit à des conclusions comparables à celles des travaux déjà publiés (52-53-106-162-164); nous y ajouterons que la comparaison de la survie globales des formes contemporaines (a) et des formes secondaires (b) est en faveur du groupe (b).

	survie à 1 an	2 ans	3 ans	5 ans	7 ans
(a)	18/23	10/19	5/18	3/18	1/16
(b)	17/19	13/17	8/17	7/16	3/16

Enfin parmi les types cliniques DARGENT (53) signale que le caractère pulsatile de certaines métastases osseuses est relativement favorable puisqu'il obtient 41% de survie à 5 ans et 18% à 10 ans.

Nous n'avons que deux cas de métastases pulsatiles dont l'évolution n'a pas dépassé deux ans, mais il s'agissait alors de deux malades atteints de métastases multiples.

CONCLUSIONS

L'analyse de cette série de 47 observations de cancers thyroïdiens avec métastases hématogènes, provenant de la clinique endocrinologique de Lyon, permet de dire que:

1) Du point de vue étiologique:

- Les métastases se rencontrent dans 12% de l'ensemble des cancers thyroïdiens traités de 1963 à 1975.*
- elles apparaissent avec le maximum de fréquence entre 60 et 70 ans, Les limites extrêmes étant 20 et 86 ans.*

2) Du point de vue clinique:

On distingue selon les circonstances de découverte des métastases par rapport au cancer thyroïdien:

- les métastases révélatrices qui représentent 6% des cas.*
- les métastases contemporaines: 51% des cas*
- les métastases secondaires à une intervention sur le corps thyroïde 43% des cas.*

Leur délai d'apparition est extrêmement variable, cependant plus de la moitié surviennent dans les trois ans après le traitement de la lésion primitive.

Les localisations métastatiques préférentielles sont les poumons 70% des cas, l'os 55%, puis le foie 10%. L'association de métastases pulmonaires et osseuses se rencontre dans 25% des cas.

3) Du point de vue histologique:

30% des métastases correspondent à un cancer primitif de type trabéculo-

vésiculaire.

21% des métastases correspondent à un cancer primitif de type trabéculaire.

15% des métastases correspondent à un cancer primitif de type anaplasique.

10% des métastases correspondent à un cancer primitif de type vésiculaire.

10% des métastases correspondent à un cancer primitif de type papillaire mixte.

4) Du point de vue biologique:

L'expertise radioisotopique révèle que 46,6% des métastases sont fonctionnelles: 13,3% sont fonctionnelles d'emblée; 33,3% deviennent fonctionnelles après suppression du corps thyroïde.

Il n'y a pas de corrélation entre la capacité fonctionnelle de la métastase et le type histologique de la tumeur primitive, en particulier sur cinq cancer anaplasiques deux présentent des métastases fixantes.

5) Du point de vue thérapeutique:

- L'hormonothérapie substitutive doit être mise en route systématiquement.

- La suppression radicale du récepteur thyroïdien sera réalisé soit par thyroïdectomie totale, soit par totalisation d'une thyroïdectomie partielle.

Dans un cas comme dans l'autre, s'il existe des résidus thyroïdiens, une dose de 50 à 100 mCi d'iode 131 complètera l'exérèse chirurgicale.

- vis à vis des métastases l'attitude dépend de leur capacité fonctionnelle:

- si elles sont fixantes: on administre une dose de 50 à 150 mCi d'iode 131

Des doses itératives seront données tous les trois mois jusqu'à ce que l'on observe plus de fixation. Au total on se limite à 800 ou 1000 mCi d'iode 131

- si elles ne fixent pas: l'irradiation externe permet souvent une amélioration subjective non négligeable. Quant à l'exérèse chirurgicale de certaines lésions métastatiques, elle ne s'adresse qu'à quelques cas bien particuliers de localisations volumineuses et accessibles.

CONCLUSIONS

6) du point de vue pronostic

L'évolution des métastases dépend essentiellement de :

- L'âge: ce sont les malades de 20 à 40 ans qui jouissent du meilleur pronostic.
- L'histologie de la tumeur primitive: Les formes papillaires mixtes et trabéculo-vésiculaires paraissent avoir un meilleur pronostic.
- la capacité fonctionnelle des métastases:

Les métastases fixantes ont un meilleur pronostic:

à 5 ans 10 malades sur 15 sont en vie.

alors que pour les métastases non fixantes à 5 ans 3 malades sur 19 sont en vie.

- La localisation des métastases et leur répartition ne semblent pas modifier le pronostic d'une façon particulière.

Après cinq ans d'évolution la survie de nos malades est de 36%; elle est de 14,7% après sept ans.

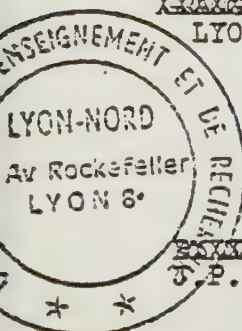
Le Président de la Thèse :
(nom et signature)

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le - 8 OCT. 1978

Vu, le Directeur de l'U.E.R.

~~XXXXXXXXXXXX~~
LYON-NORD



~~XXXXXXXXXX~~
J. P. GAREN

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ABBES M. COLOMBIE P.
Les métastases apparemment isolées (à propos de 74 cas)
Gaz.Med. de France 70/29 (1970) 6209-6224
- 2 ABBES M. LEBRETON E. PIEROTTI T. BOURGEON A. RICHELNE H.
A propos d'un protocole de traitement du cancer de la thyroïde
J.Français d'O.R.L. 21 n°7 (1973) 602-614
- 3 ALBEAUX-FERNET M. RENAULT P. BERNHEIM R. et AL.
Métastase osseuse révélatrice d'un cancer thyroïdien. Discussion anatomoclinique.
Sem. des Hop. de PARIS 41/15 (1965) 883-889
- 4 ARMAND D.
Le nodule froid thyroïdien isolé et malin. (à propos de 97 cas)
Thèse de doctorat en Médecine LYON 1976
- 5 AROUETTE A. LEMPOEL A. HIRSCH F.
Cancer thyroïdien cliniquement inapparent.
Sem. des hopitaux de PARIS 12 (1966) 757-760
- 6 ARTIGAS V. PIERA J. SOLDEVILA J. FARRERONS F.J.
Révision d'une série de 28 cas de cancer de la glande thyroïde
Lyon Chirurgical 65 (1969) 279-285
- 7 BALME H.W.
Metastatic thyroid carcinoma treated with thyroxin: Ten year Follow-up
Lancet ii (1964) 148

- 8 BALME H.W.
Metastatic carcinoma of the thyroid successfully treated with thyroxin
Lancet i, (1954) 812

- 9 BARBIER Y. BORNET H. BERGER M. PEYRIN J.O.
Analyse comparée des tissus thyroïdiens chez un malade où coexistent un
adénome autonome et un épithélioma thyroïdien.
Path.Biol. 17 (1969) 705-713

- 10 BARRETT O. STENBERG E.S.
Métastases pulmonaires du cancer thyroïdien
Ann. of Int. Med. 1965 62 n°4 767-770

- 11 BERARD L. DINET C.
Le cancer thyroïdien 1 vol. Doin Ed. PARIS (1924) 586p.

- 12 BERNADAC P. MONTAGNIER J.
Considérations sur les résultats du traitement par l'iode 131 du cancer
de la thyroïde différencié pluri-métastatique.
Coll.Int.Tum.Corps Thy. Marseille 1964 464-466 KARGER Basel/New-York 1966

- 13 BLAHD W.H. NORDYKE R.A. BAVER E.K.
Radioactive iodine in the post operative treatment of thyroid cancer
Cancer (1960) 13 745-756

- 14 BLOCK G.E.
Effectiveness of total thyroidectomy and node dissection
Amer.J.Surg. (1971) 122 4 458-463

- 15 BLONDEAU P. LEGROS A. RENZ L.
Les cancers thyroïdiens masqués par une hyperthyroïdie
J.Chir. (1976) 111 n°3 271-288

- 16 BLONDIN S.
Chirurgie du Corps Thyroïde
Monographies Chirurgicales (coll. H.MONDOR) MASSON Ed. PARIS 1955

- 17 BONTÉ F.J. Mac CONNELL R.W.
Pulmonary metastases from differentiated thyroid carcinoma demonstrable only by nuclear imaging
Radiology (1973) 107 585-590

- 18 BREHANT J. BERNADAC P. MONTAGNIER J. MEINIER J.P.
Etude analytique de 145 cancers thyroïdiens. Relation de 2 observations de métastases pulsatiles du sternum
Mem. Acad. Chir. (1965) 91 1075-1089

- 19 BRICAIRE H. JOLY L.
Cancer du Corps thyroïde Encyclopédie Med. Chir. 1975

- 20 BRIERE J. POUSSET G. DARSY P. GUINET P.
Intérêt de l'association lithium-Iode ¹³¹I dans le traitement des métastases captantes du Cancer thyroïdien
Ann. Endocrinol. (1974) 35 281-282

- 21 BRINCKER H. HANSEN H.S. ANDERSEN A.P.
Induction of leukemia by ¹³¹I treatment of thyroid carcinoma
Br. J. Cancer (1973) 28 232

- 22 BRI A. COMBES P.F. NAJA A.
Localisations et aspects des cancers thyroïdiens
J. Radiol. Electrol. (1963) 44 872-876

- 23 BUGALOSI P.
Remote metastasis of thyroid cancer
Int. Coll. Tum. Thy. Gland Marseille 1964 157-164 KARGER Basel/New-York 1966

- 24 CABANNE F.
Classification des tumeurs malignes du corps thyroïde
Revue Lyonnaise de médecine 1965 13/11 485-494

- 25 CABANNE F. GERARD-MARCHANT R. HEIMANN R. WILLIAMS E.D.
Tumeurs malignes du corps thyroïde. Problème de diagnostic histopathologique
A propos de 692 lésions recueillies par le groupe coopérateur des cancers
du corps thyroïde de L'OERTC
Ann. d'Anatomopathologie 19/2 (1974) 129-148

- 26 CANAVESE R.
Les cancers du corps thyroïde (à propos de 132 observations)
Thèse de doctorat en Médecine Marseille 1963

- 27 CASSADY J.R. RICHTER M.P. PIRO A.J. JAFFE N.
Radiation, Adriamycine interaction: Preliminary clinical observations
Cancer 36 (1975) 946-949

- 28 CATZ B. STARR P.
Cancer de la thyroïde avec métastases pulmonaires, dépistées par scintigramme en l'absence de données radiographiques définitives.
J.A.M.A. 160 12 (1956) 1046-1047

- 29 CATZ B. PETIT D.W. SCHWARTZ H. DAVIS F. Mac CANNON C. STARR P.
Treatment of cancer of the thyroid post operative with suppressive thyroid medication, radioactive iodine and thyroid stimulating hormone.
Cancer 12 (1959) 371-383

- 30 CHIMENES H. GARNIER H. LEVY R. PEREZ R. CHOMETTE G.
Cancer indifférencié du corps thyroïd "Guérison par Adriamycine et chirurgie"
Nouv. Presse Med. (1975) 4-34

- 31 CLARK R.L. WHITE E.C. RUSSELL W.O.
Total thyroidectomy for cancer of the thyroid: significance of intra-glandular dissemination
Am. Surg. 149 n°6 (1959) 858-866

- 32 CLARK R.L. IBANEZ M.L. WHITE E.C.
What constitutes an adequate operation for carcinomas of the thyroid?
Arch. Surg. (1966) 92 23-28

- 33 COLIEZ R. TUBIANA M. DUTREI X. CIELE I.
Résultats de l'exploration de 85 cas de cancer de la thyroïde par l'¹³¹I
J. Radiol. Electrol (1951) 32 881

- 34 COLIEZ R. TUBIANA M. MABILLE P.
Modifications hématologiques secondaires au traitement des cancers thyroïdiens par fortes doses d'iode radioactif.
J. Radiol. Electrol. (1959) 40 n°12 76-83

- 35 COLIEZ R. TUBIANA M. SUNG S.
Disparition des métastases pulmonaires d'un cancer thyroïdien sous l'action de l'iode radioactif 131
J. Radiol. Electrol. (1951) 32 N°3 et 4 396-398

- 36 CONSTANS J.P. SCHLENGER M. ROUJEAU J. PERETMERE C. ASKIEVAZY S.
A propos d'une série de 134 cas de métastases rachidiennes de l'adulte avec complications neurologiques
Sem. Hop. PARIS (1973) 49 3611-3622

- 37 CORDIER G. DARGENT M. GARNIER H.
Le cancer thyroïdien
J. Chir. PARIS (1966) 92 205-254

- 38 CRILE G.C.
Adenoma and carcinoma of the thyroid gland
New England J. Med (1953) 249 589-590

- 39 CRILE G.C.
Treatment of cancer of the thyroid with desiccated thyroid
Cleveland Clin. Q. (1955) 22 161

- 40 CRILE G.C.
Endocrine dependency of papillary carcinomas of the thyroid
J.A.M.A. (1966) 195 9 721-724

- 41 CROCKER D.W.
THYROID CARCINOMA
Surgery (1973) 73/5 671-676

- 42 DARGENT M. CUINET P.
Les problèmes posés par le prétendu goitre bénin ou latent métastatique
J.de Chir. (1948) 64 n° 4 et 5 161-179

- 43 DARGENT M. BERGER M. MORET R. CUINET P.
Examen à l'iode radioactif de 15 cancers du corps thyroïde
Presse Med. (1950) 58-59 1016-1021

- 44 DARGENT M. CUINET P.
Les tumeurs papillaires du corps thyroïde
Lyon Chirur. (1950) 45-5 543-564

- 45 DARGENT M.
A propos du cancer thyroïdien
Sem.Hop-PARIS (1956) 32/33 (30 Mai)

- 46 DARGENT M. BERGER M. LAHNECHE B. BICOT R. BOURGEOIS M. YACMAI M.
L'utilisation de l'iode radioactif dans l'étude, le diagnostic et le traitement du cancer thyroïdien (Congrès de Chir. ROME 1963)
J.Int. de Chirurgie (1965) 111

- 47 DARGENT M. BERGER M. CHARACHON R. LAHNECHE B.
Les métastases osseuses pseudo-anévrysmales du cancer thyroïdien
Mem.Acad. Chir. (1961) 87 207-220

- 48 DARGENT M. BERGER M. LAHNECHE B. COLON J. BICOT P. HENRY P.
Les possibilités d'utilisation de la TSH exogène dans le traitement des métastases de cancer thyroïdien.
Mem.Acad.Chir. (1966) n°4-5 142-151

- 49 DARGENT M.
CONCERNING EXTERNAL RADIOTHERAPY OF MALIGNANT THYROID TUMORS
Int.Coll.Tum. Thy. Gland. Marseille (1964) 374-375 KRAGER Basel/New-York 1966
- 50 DARGENT M.
CONSIDERATIONS SUR LE TRAITEMENT du cancer thyroïdien
Sem.Hop. PARIS (1967) 30 1949-1958
- 51 DARGENT M. BRUNAT M. COLON J.
Les métastases osseuses
La revue du praticien (1969) 19/16 2467-2502
- 52 DARGENT M. COLON J. LAHNECHE B.
Metastases from thyroid cancer
Tumori (1969) 55 67-77
- 53 DARGENT M. COLON J. LAHNECHE B. FESTA A.
Les métastases osseuses du cancer thyroïdien
Ann. de Radiol. (1970) 15 483-506
- 54 DARGENT M.
Traitement du cancer thyroïdien en phase de diffusion
Vie Médicale (1971) 3 269-272
- 55 DARGENT M.
Traitement chirurgical du cancer thyroïdien au stade loco-régional
Vie Médicale (1971) 3 245-252
- 56 DARGENT M. COLON J.
Métastases médiastinales et pulmonaires des cancers du corps thyroïde
J. Français d'O.R.L. (1972) 21-7 583-584
- 57 DE COSSE J.J. BEIERWALTES W.H. BROOKS J.R. THOMAS C.G. WOOLNER L.B.
Carcinoma of the thyroid
Arch.Surg. (1975) 110/7 783-786

- 58 DENOY A.
Études des complications neurologiques par métastases vertébrales d'origine thyroïdienne.
Thèse de doctorat en Médecine PARIS (1970)
- 59 DENOIX P. GERARD-MARCHANT R.
Classification anatomo-clinique des tumeurs du corps thyroïde
Int.Coll.Tum.Thyr.Gland Marseille (1964) 147-156 KARGER Basel/New-York 1966
- 60 DEPLANTE G.
Méthodes, indications et résultats dans le traitement du cancer du corps thyroïde
Thèse de doctorat en Médecine LYON 1940
- 61 DESAIVE P. CLOSON J. HERVE A.
Le cancer thyroïdien
Revue Médicale de Liège (1953) VI n°12 329-355
- 62 DOBYNS B.M. MALDOF F.M.
Radioiodine therapy in 119 cases of thyroid carcinoma
J.Clin.Endocrinol. (1951) 11 1323-1357
- 63 DONOVAN J.K. ILBERY P.L.T.
Metastases from anaplastic thyroid carcinoma responding to radioiodine
Clin.Radiol. (1971) 22 401-404
- 64 DUFFY B.J. FITZGERALD P.J.
Thyroid cancer in childhood and adolescence: report of 28 cases
Cancer (1950) 3 1018-1032
- 65 DUNHILL T.
The Lettsomian lectures. The surgery of the thyroid gland
Trans.Med.Soc.London (1937) 60 234
- 66 DUNN J.J. RAY S.C.
Changes in iodine metabolism and thyroglobulin structure in metastatic follicular carcinoma of the thyroid with hyperthyroidism
J.Clin.Endocrinol.Metab. (1973) 36 1088-1096

- 67 DUTOU L.
La radiothérapie externe du cancer thyroïdien
Vie Médicale (1971) 3 265-267

- 68 FEDERMAN D.D.
Hyperthyroidism due to functioning metastatic carcinoma of the thyroid
Medicine (1964) 43 267-274

- 69 FIORENTINO M. GRICOLETTO E. CUGLIEMMI M.
Cancer indifférencié du corps thyroïd "guérison" par Adriamycine
Nouvelle Presse Méd. (1975) 40 2884

- 70 FITZGERALD P.J. FOOTE F.W. HILL R.F.
Fonction des divers types de cancer thyroïdiens telle que la révèle la démonstration auto-radiographique de l'iode radioactif
J.Clin.Endocrinol. (1949) 9 1153-1170

- 71 FRANSILLA K.O.
Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid?
Cancer (1973) 32/4 853-864

- 72 FREEDBERG A.S. URELES A.L. LESSES M.F. GARGILL S.L.
Lésions pulmonaires métastatiques traitées avec succès par l'iode radioactif, rapport d'un cas de métastase pulmonaire d'adénocarcinome papillaire de la thyroïde
J.A.M.A. (1950) 144 1 16-19

- 73 GARNIER H. MASSIN J.P. BA COURT F. THOMPOULOS P.
Approche thérapeutique des métastases osseuses des cancers du corps thyroïde
J.Français d'O.R.L. (1972) 21/7 591-596

- 74 GERARD-MARCHANT R. FLAMANT R. SANCHO H.
Nomenclature et classification histo-pathologique des épithéliomas primitifs du corps thyroïde (à propos de 306 observations)
J.Chir. Juil-Aout 1970 100 n°1 et 2 61-66

- 75 GERARD-MARCHANT R.
Réunion de l'OERTC Centre Léon-Bérard Mai 1976
- 76 GERSHENCORN M.C. IZIMI M. ROBBINS J.
Use of lithium as an adjunct to radioiodine therapy of thyroid carcinoma
J.Clin.Endocrinol.Metab. (1976) 42 105-111
- 77 GHOSE M.K. GENLITH S.M. ABELLERA R.M. FRIEDMAN S. LIDSKY I.
Functioning primary thyroid carcinoma and metastases producing hyperthyroidism
J.Clin.Endocrinol. (1971) 33 639-646
- 78 COTTLIEB J.A. HILL C.S. IBANEZ M.L. CLARK R.L.
Chemotherapy of thyroid cancer. An evolution of experience with patients
Cancer (1972) 30 848-853
- 79 COTTLIEB J.A. STRATTON M.A.
Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin (experience with 30 patients)
New England J. Med. (1974) 290 193-198
- 80 GREENING W.P.
Tumours of the thyroid gland
D.Smithers Ed. 1970
- 81 QUERIN R.A. QUERIN M.T.
Métastases osseuses des cancers thyroïdiens. Atlas de radiologie clinique 12
Presse Médicale (1965) 75 n°2
- 82 QUINET P. POUSSET G. BRIERE J. FAQUER P.
Un cas de métastase fonctionnelle de la région sellaire au cours d'un cancer thyroïdien.
Rev. des corps de santé des armées..., et du corps vétérinaire (1972) 431-443

- 83 CLINET P. REVILLARD J.P. SITE
Apropos des critères histologiques et histochimiques de malignité des épithéliomas thyroïdiens
Rev. Lyon. Med. (1965) XIV 11 517-520

- 84 CLINET P. TOURNIAIRE J. RADJ A.
Hyperthyroïdie et cancer thyroïdien
Rev. Franç. Endocrinol. Clin. (1972) 13/3 199-227

- 85 HALMAN K.E. ROBERTS P.M.
Paraplegia caused by spinal metastases from thyroid carcinoma
Brit. Med. J. (1967) 3 534-536

- 86 HALMAN K.E.
Thyroid cancer remaining problems
Proc. Roy. Soc. Med. (1974) 67/11 1108

- 87 HARADA T. NISHIKAWA Y. SUZUKI T. et Al.
Bléomycin treatment for cancer of the thyroid
Am. J. Surg. (1971) 122 53-57

- 88 HARNESS J.K. THOMPSON N.W. SISSON J.C. BEIERWALTES W.H. ARBOR A.
Differentiated thyroid carcinomas treatment of distant metastases
Arch. Surg. (1974) 108 410-419

- 89 HARNESS J.K. THOMPSON N.W. NISHIYAMA R.H. ARBOR A.
Childhood thyroid carcinoma
Arch. Surg. 102 (1971) 278-284

- 90 HAYNIE P. NOFAL M.H. BEIERWALTER O.H.
Treatment of thyroid carcinoma with ¹³¹I
Amer. Med. Ass. (1963) 183 303-306

- 91 HENK J.M. KIRKMAN S. OWEN G.M.
Whole body scanning and ^{131}I therapy and management of thyroid carcinoma
Br.J.Radiol. 45 (1972) 369

- 92 HERSHMAN J.M. EDWARDS C.L.
Serum thyrotropin (TSH) levels after thyroid ablation compared with TSH levels after exogenous bovine TSH : implications for ^{131}I treatment of thyroid carcinoma
J.Clin.Endocrinol. Metab. (1972) 34/1 814-818

- 93 HIRABAYASHI R.N. LINDSAY S.
Carcinoma of the thyroid. A statistical study of 390 patients
J.Clin.Endocrinol. (1961) 21 1596-1610

- 94 HUCUES A. HIRTZ G. PIGNÉUX J. MEIGE C. LE TREIT M.A.
Sur 127 tumeurs thyroïdiennes
Bordeaux Medical (1971) 11 3057-3091

- 95 HUCUES A. PIGNÉUX J. MEIGE C. LE TREIT A.
Réévaluation de l'importance de l'iode ^{131}I dans le traitement des cancers du corps thyroïde
J.Franc d'O.R.L. (1972) 21 n°7 599-605

- 96 HUCUÏER J.
A propos des métastases osseuses vasculaires des goitres
Mem.Acad.Chir. (1961) 87 n° 11 et 12 341-342

- 97 HUNT W.B. CRISPELL K.R. Mac KEE J.
Functioning metastatic carcinoma of the thyroid producing clinical hyperthyroidism
Amer.J.Med. (1960) 28 995-1001

- 98 IRVING M.H. PAYNE R.A.
Prolonged survival in metastatic thyroid carcinoma
Br.J.Surg. (1971) 58 155-157

99 JOHNSON P.M. ATKINS H.L.

FUNCTIONING METASTASES OF THYROID CARCINOMA IN THE SELLA TURCICA
J.Clin.Endocrinol. (1965) 25 1126-1130

100 KIM S.K. WEATHERBEE L. NASJLETTI C.E.

Lysosomes in the epithelial component of warthin's tumor
Arch.Pathol. (1973) 95 1 56-62

101 KNOMLES J.H. VICKERY A.L.

MODULES PULMONAIRES MULTIPLES DURANT 22 ANS. Adénocarcinome papillaire de la glande thyroïde
New England J.Med. (1964) 270/1 44-51

102 KOSZAROWSKI T.

Les métastases du cancer du corps thyroïde
Revue Lyonnaise de médecine (1966) 15 n°2 65-78

103 LACOUR J. GENIN J.

Etude de 116 cas de cancer du corps thyroïde traités chirurgicalement à l'institut Gustave Roussy entre 1951 et 1961
Mem.Acad.Chir. (1966) 92 281-291

104 LAHNECHE B.

L'utilisation des isotopes radioactifs dans le diagnostic et le traitement du cancer thyroïdien
Vie Médicale (1971) 3 255-262

105 LAHNECHE B. DARGENT M. BERGER M. JAZIRI M.

Apport des radioisotopes dans le diagnostic du cancer thyroïde
C.M.L. 47 n°7 545-556 (1971)

106 LAÏLY P. HARTEMAN P. ANTHOINE D. VAILLANT D.

Les métastases thoraciques des cancers thyroïdiens de l'adulte (à propos de 35 observations)
J.Franc.Med.Chir.Thor. (1969) 23/6 605-625

- 107 LAUMONIER R. LAQUERRIERE R. NASSIF N.
Critères morphologiques et histologiques de malignité des épithélioma thyroïdiens
Rev. de Med. (1965) 501-516
- 108 LAVAL P. CLEMENT R. VIGNE P. AMALRIC R.
Remote metastasis of thyroid cancer
Int.Coll.Tum.Thyr.Gland Marseille 1964 165-171 KARGER Basel/New-York 1966
- 109 LEEPER R.D.
The effect of ¹³¹I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma.
J.Clin.Endocrinol. (1973) 36/1 143-1152
- 110 LEITER SEIDLIN S.M. MARINELLI L.D. BAUMANN
Adenocarcinome de la thyroïde avec hyperthyroïdisme et métastases fonctionnelles. Études avec le thiouracile et l'iode radioactif
J.Clin.Endocrinol. (1946) 6 247-261
- 111 LEVI E.
Carcinoma of the thyroid with metastases to lung
New york State J. of Med. (1975) 75/9 1544-1546
- 112 LLEWELLYN J. JANSEN C. RIDINGS G.R. COFFMAN W.J.
Roentgenographically undetectable pulmonary metastases from thyroid carcinoma demonstrated by lung scan
Radiology (1968) 91/4 753-754
- 113 LOUCHET E. RAYBAUD C. COUVE P. PAYAN H. PERRIMOND H.
Metastase pulmonaire d'un cancer thyroïdien révélée à l'occasion d'une intervention pour tuberculose chez un enfant (à propos d'une observation)
Pédiatrie (1968) 23/3 339-347
- 114 LOUYOT P. GAUCHER A. MANIVIT P. NASINQUE M. MACINOT C.
Métastases osseuses condensantes d'un adénocarcinome thoracique
Revue du rhumatisme (1968) 35 348-352

- 115 Mac CONNOR
FOLLICULAR carcinoma of the thyroid with fonctionning metastase
Can. Med. Ass. J. (1975) 112/6 724
- 116 Mac CONNOR K.D. ADLER R.A. GHAEI N. VERDON T. HOFELDT F.
Low dose radioiodine thyroid ablation in postsurgical patients with thyroid cancer
Am.J.Med. (1976) 61 52-58
- 117 Mac GEE WARREN R.
Cancer métastatique du poumon d'origine thyroïdienne Etude radiographique de 24 ans
Radiology (1966) 87/3 516-517
- 118 Mac KENZIE A.D.
The natural history of thyroid cancer. A report of 102 cases analyzed 10 to 15 years after diagnosis
Arch. Surg. (1971) 102 274-281
- 119 MAJARAKIS J.D. SLAUGHTER D.P. COLE W. M.
Carcinoma of the thyroid gland
J.Clin. Endocrinol. (1954) 13 1530-1541
- 120 MALOOF F. VICKERY A.L. RAPP B.
An evaluation of various factors influencing the treatment of metastatic thyroid carcinoma with Iode 131
J. Clin. Endocrinol. Metab. (1956) 16 1
- 121 MASSIN J.P. THONOPPOULOS P. KARAM J. SAVOIE J.C.
Profils de radio-activite obtenus par balayage longitudinal du corps entier. INTERET Dans la surveillance post operatoire des cancers thyroïdiens
J. Radial. Electrol. (1971) 52 501-510

- 122 MEDINA R.G. ELLIOT D.W.
thyroid carcinoma .An analysis of 130 cases
Arch.Surg. 97 239-245 (1968)

- 123 MARTIN J.F. DARGENT M. GUINET P.
Essai de classification des tumeurs thyroïdiennes malignes
Ann.An.;.Path. (1947) n°4/17 306-315

- 124 MONSAINCEON A. CAMUS J.L.
Sur l'hormonodépendance de quelques cancers thyroïdiens
Mem.Acad.Chir. (1964) 90 n°28-29 816-826

- 125 MORNEX R. POUSSET G. BRIERE J. DAUMONT M. PAFFOY J.C.
Hyperthyroïdie par métastases autonomes et extinctives d'un cancer thyroïdien.
Ann.Endocrinol. (1976) 37 113-114

- 126 OLEN E. KLINCK G.H.
Hyperthyroidism and thyroid cancer
Arch.Path (1959) 81 518

- 127 PAYAN H. SOMMER D. CANAVESE R.
Classification anatomo-clinique des cancers du corps thyroïde
Rev.Lyon. de Med. XIV /11 495-499

- 128 PEREZ R. TUBIANA M
La place de l'iode radioactif dans le traitement des cancers thyroïdiens
Sem.Hop.PARIS TH2RAPÉUTIQUE (1970) 46,5 579-582

- 129 PIERON R. KOURILSKY S. DEMAY C.L. THIBERT D. TOMKINE J. GROS M.
Hyperthyroïdie paranéoplasique ; cancer papillaire du corps thyroïde
Bull.Mem.Soc.Med.Hop. PARIS (1965) 116 637-647

- 130 POCHIN E.E.
Prospects for the treatment of thyroid carcinoma with radio-iodine
Clin. Radiol. (1967) 18 113 127
- 131 POCHIN E. E.
Radio-iodine therapy of thyroid carcinoma
Semin. Nucl. Med. (1971) 1 503
- 132 RALL J.E. ALPERS J.B. LEWELLEN G.G. SONENBERG M. et AL.
Radiation pneumonitis and fibrosis, a complication of radio-iodine
treatment of pulmonary metastases from cancer of the thyroid
J. Clin. Endocrinol. Metab. (1957) 17 1263
- 133 RALL J.E. MILLER W.N. FOSTER C.G. PEACOCK W. C. RAWSON R.W.
Use of thiouracile in treatment of metastatic carcinoma of the thyroid
with radio-iodine
J. Clin. Endocrinol. (1951) 11 1273 1280
- 134 RAWSON R.W. MARINELLI L.D. SKANSE TRENNELL
Effet de la thyroïdectomie totale sur la fonction des métastases
J. Clin. Endocrinol. (1948) 8 826 841
- 135 RAWSON R.W. RALL J.E. PEACOCK W.
Limitations and indications in treatment of cancer of thyroid with
radio-iodine
J. Clin. Endocrinol. (1951) 11 1128-1142
- 136 REBOUL J. DELORME G. BOHO J. SORIN Y.
Etude radio clinique du cancer secondaire des os
Ann. Radiol. (1960) 3 727-750
- 137 REDON H. DUPAS M.
Les cancers du corps thyroïde. A propos d'une série de 55 cas
Ann. Chir. (1966) 11-12 711-731

- 138 REDON H. TUBIANA M.
Cancers du corps thyroïde
 Et E.M.C. (1966) 18008 A60 1-6
- 139 REDON H. PEREZ R. FASANO J.J.
Le rôle de la scintigraphie dans les cancers du corps thyroïde
 J. Fr. ORL (1972) 21 7 553-555
- 140 REDON H. ROUJEAU J. SAKKA-AMINI
Etude de 71 cas de cancer du corps thyroïde traités à l'institut Gustave Roussy
 Bull. A. soc. Fr. pour l'Etude du cancer (1956) 43 2 242
- 141 RUSSELL M.A. GILBERT E. F. JAECHKE W.F.
Prognostic features of thyroid cancer. A long term follow up of 68 cases
 CANCER (1975) 36 553-559
- 142 RYCKEWAERT A. LANHAM C. BRIEDER C.
Troubles du métabolisme calcique et phosphoré au cours des cancers secondaires des os à forme ostéolytique
 Rev. de Médecine (1964) 8 439-449
- 143 SAMAAH N.A. BECEIRO J.R. HILL C.S. HAYNIE T.P. GLENN H.J.
Thyrotropin releasing hormone studies in patients with thyroid cancer
 J. Clin. Endocrinol. (1972) 35/2 438-443
- 144 SAVOIE J.C. GARNIER H.
A propos d'une série de 145 cas de cancer thyroïdiens et du traitement par thyroïdectomie totale complété par le radioiode.
 Presse Médicale (1967) 75-42 2095-2100
- 145 SEDVALL G. JONSSON B. PETTERSON U. LEVIN K.
Effects of lithium salts on plasma protein bound iodine and uptake of ^{131}I in thyroid gland of man and rat
 Life Science 7 (1968) 1257

- 146 SEIDLIN S.M. OSHRY E.
Effet thérapeutique de l'iode radioactif sur les métastases fonctionnelles de l'adénocarcinome thyroïdien
J.A.M.A. (1946) 132 836-847
- 147 SEIDLIN S.M. ROSSMAN I. OSHRY E. SIEGEL
Le traitement par l'iode radioactif des métastases du cancer thyroïdien
Expérience de 6 ans
J.Clin.Endocrinol. (1949) 1122-1137
- 148 SHANDS W.S. GATLING R.R.
Cancer of the thyroid review of 109 cases
Ann.Surg. 171 (1970) 735-743
- 149 SHELIN G.E. MILLER E.R.
Etude de l'iode radioactif: Evaluation du traitement par le radioiode des cancers de la thyroïde basée sur l'expérience de l'université de Californie de 1938 à 1954
Radiology (1957) 69 527-545
- 150 SILVERBERG S.G. HITTER R.V. FOOTE F.W.
Fatal carcinoma of the thyroid: histology, metastases and causes of death
Cancer (1970) 25 792-802
- 151 SIMONIN R. SAN MARCO J.L. HEIM M.
Le pronostic des cancers thyroïdiens
Rev.Franc.Endocrinol.Clin. (1975) 16,1 31-40
- 152 SOKAL J.E.
The problem of malignancy in toxic and non toxic nodular goiter
J.A.M.A. (1954) 154 1321
- 153 STARR P.
Métastases pulmonaires du cancer papillaire de la thyroïde
J.A.M.A. (1962) 180 11 978-982

- 154 STUDER H. VERACUTH P. WYSS F.
Thyrotoxicosis due to a solitary hepatic metastases of thyroid carcinoma
J.Clin.Endocrinol. (1961) 21 1334-1338

- 155 SUN C.N. WHITE H.J.
Oncocytoma and warthin's tumor of the parotid gland:an expression of intracellular neoplasms?
J.Cell.Biol. (1974) 63 2 339

- 156 SUNG L.C. CAVALIERI R.R.
T₃ THYROTOXICOSIS DUE TO METASTATIC THYROID CARCINOMA
J.Clin.Endocrinol. (1973) 36 2 215-217

- 157 SURESHWAR PANDEY et AL.
Pulsatile skeletal metastasis from thyroid carcinoma case report with review of the literature
Int.Surg (1970) 53/1 62-64

- 158 TATA J.R. POCHIN E.E.
In the thyroid gland by PITT-RIVERS R. and TROTTER W.R.
BUTTERWORTHS LONDON (1964) 2 208

- 159 THOMAS C.G.
Hormonal treatment of thyroid cancer
J.Clin.Endocrinol.Metab. 17 (1957) 232

- 160 TROUILLAS J. CIRE M. LHERITIER M. GIROD C. GUINET P. et AL.
L'ONCOCYTOME HYPOPHYSIAIRE EST-IL UNE ENTITE?Discussion anatomoclinique à propos de trois observations personnelles
LYON Med. (1975) 234/13 25-35

- 161 TUBIANA M.
L'iode radioactif dans le diagnostic du cancer thyroïdien
Int.Coll.Tum.Corps Thyr. Marseille 1964 136-143 KRAGER Basel/New-York 1966

- 162 TUBIANA M.
Les métastases des cancers du corps thyroïde
Ann. Endocrinol. (1974) 35 487-488
- 163 TUBIANA M. VALEE G. MABILLE J.P.
L'iode radioactif et le cancer de la thyroïde intérêt thérapeutique
J. Radiol. Electrol. (1963) 44 n°6-7 381-396
- 164 TUBIANA M. PEREZ R. PARMENTIER C. MONNIER J.P.
La survie des cancers thyroïdiens traités par l'iode radioactif
(à propos de 147 cas suivis pendant plus de 5 ans)
Presse Med. 1968 76-42 1999-2002
- 165 TUBIANA M. LACOUR J. BOK B.
Cancers du corps thyroïde: traitement et évolution
E.M.C. (1975) 10008 A50-16 15-20
- 166 VALENTA L. LEMARCHAND-BERAUD T. NEMEC J. GRIESSEN M. BEDNAR J.
Metastatic thyroid carcinoma provoking hyperthyroidism with elevated circulating thyrostimulators
Amer. J. Med. (1970) 48 73-76
- 167 VALLEE G. SAVOIE J.C.
Iode radioactif et cancer thyroïdien
Sem. Hop. PARIS (1961) n°3-4 223-246
- 168 VALTAT M.
Considérations sur les métastases pulmonaires des cancers thyroïdiens
Thèse de doctorat en Médecine PARIS 1958
- 169 VLAHOVITCH B. FUENTES J.M.
Traitement chirurgical des métastases du rachis cervical:
Principales orientations
Nouvelle Presse Médicale (1975) 4/35 2493-2497

- 170 WELT H. HUCHEVIN ROUJEAU
Cancer de la thyroïde A propos d'une série de 233 cas opérés
Bull.Assoc.Frang.Pour l'étude du cancer PARIS (1956) 43/2 171-179
- 171 WELT H. MILLER M.
Cancer de la thyroïde. Classification et pronostic d'une série de 603 cas
Presse Médicale (1968) 76 n° 47 2003
- 172 WELT H.
Métastases sternales du cancer thyroïdien à propos de 2 observations
Mém.Acad.Chir. (1965) 91 1089-1092
- 173 WINSHIP N.D.
Management of patients with cancer of the thyroid
Cancer (1967) 20 1815-1818
- 174 WOOLNER L.B.
Thyroid carcinoma: pathologic classification with data on prognosis
Sem.Nucl. (1971) 1 481-502
- 175 WOOLNER L.B. BEAVERS O.H. BLACK B.M. et AL.
Classification and prognosis of thyroid carcinoma: a study of 885 cases observed in a 30 year period
Amer.J.Surg. 102 (1961) 354-387

